

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 11 月 4 日 (04.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/094362 A1(51) 国際特許分類: C07C 217/28, 229/64, 233/54,
317/44, 323/62, 229/60, C07D 215/12, 213/80, 307/79,
A61K 31/47, 31/343, 31/195, 31/216, A61P 19/10, 19/08,
19/02, 29/00, 3/14, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005886

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 23 日 (23.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

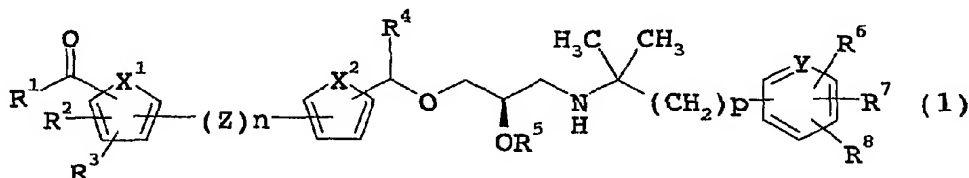
(30) 優先権データ:
特願2003-119131 2003 年 4 月 23 日 (23.04.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本た
ばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP];
〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号 Tokyo
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 品川 雄功 (SHI-
NAGAWA, Yuko) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫
町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研
究所内 Osaka (JP). 井上 照彦 (INOUE, Teruhiko) [JP/JP];
〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ
産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 木口 登志裕
(KIGUCHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻
市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合
研究所内 Osaka (JP). 池ノ上 拓 (IKENOGAMI, Taku)
[JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本
たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).
小川 直樹 (OGAWA, Naoki) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府
高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬
総合研究所内 Osaka (JP). 福田 賢治 (FUKUDA, Kenji)
[JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 中川
敬 (NAKAGAWA, Takashi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府
高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総
合研究所内 Osaka (JP). 進藤 順紀 (SHINDO, Masanori)
[JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本た
ばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 副島
有紀 (SOEJIMA, Yuki) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻
市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合
研究所内 Osaka (JP).(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CaSR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: CaSR アンタゴニスト



(57) Abstract: A compound of the following formula (1), its pharmaceutically acceptable salt or an optically active substance thereof. (in the formula, the symbols are as defined in the description). In particular, a compound having calcium sensitive receptor antagonism and a pharmaceutical composition comprising the compound, especially a calcium receptor antagonist and a therapeutic agent for osteoporosis.

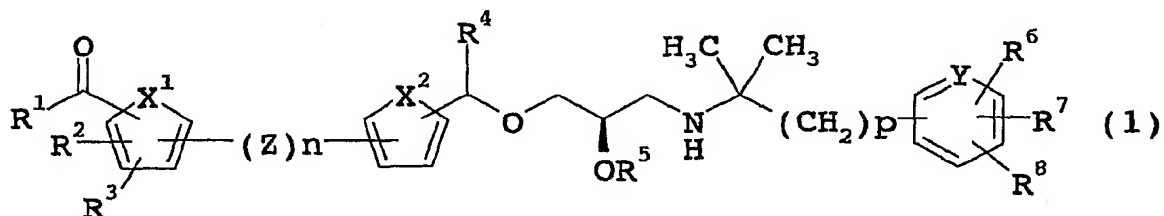
[続葉有]

WO 2004/094362 A1



(57) 要約:

本発明は、下記式（１）で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体に関する。



（式中、各記号は明細書の記載と同義である。）本発明は、カルシウム感知受容体拮抗作用を有する化合物、それら化合物を含有してなる医薬組成物、特にカルシウム受容体拮抗薬並びに骨粗鬆症治療薬を提供する。

明細書

CaSRアンタゴニスト

技術分野

本発明は、カルシウム感知受容体 (calcium-sensing receptor : CaSR、以下、
5 単にカルシウム受容体という。) 拮抗作用を有する化合物、それら化合物を含有してなる医薬組成物、特にカルシウム受容体拮抗薬並びに骨粗鬆症治療薬に関する。

背景技術

カルシウム受容体は細胞外の Ca^{2+} 濃度を感知して細胞内の Ca^{2+} を上昇させ、それ
10 によって Ca^{2+} 代謝調節及び骨代謝調節に係る副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) の産生を抑制する働きをする。

正常な哺乳動物の血清カルシウム濃度は、厳格に約 $9 \sim 10 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ (約
2.5 mM) に維持されており、これを生体のカルシウムホメオスタシス (calcium
homeostasis) と呼ぶ。この値が50%以下に低下すると、テタニー (強直) を起こし、
逆に50%上昇すると意識の混濁を起こし、いずれの場合も生命を脅かす状態となる。
15 このカルシウムホメオスタシスの維持には、十二指腸が Ca^{2+} の取込み器官として、
骨が Ca^{2+} の貯蔵器官として、また腎臓が Ca^{2+} の排泄器官としてそれぞれ役割を担っ
ている。さらに、そのような Ca^{2+} 動態の制御は、「カルシウム調節ホルモン」と総称
される種々のホルモンにより行われている。代表的ホルモンには、活性型ビタミンD
[$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$]、PTH、カルシトニン、副甲状腺ホルモン関連蛋白
20 (Parathyroid Hormone-Related Protein : PTH-related Protein : PTHrP) な
どが挙げられる。

骨は、生体の支持組織として、及び運動器官としての役割のみならず、その構成成
分である Ca^{2+} の貯蔵器官としての重要な役割を担っている。そのような機能を果た
すために、骨組織は、一生涯の間、その形成 (骨形成) と吸収 (骨吸収) を繰り返
25 している。骨形成は、間葉系細胞由来の骨芽細胞が主な役割を担っており、また骨吸収
は、造血系細胞由来の破骨細胞が主な役割を担っている。骨形成のメカニズムは、骨
形成表面に存在する骨芽細胞が産生する骨有機質 (I型コラーゲンなどの骨基質蛋白)
による類骨の形成とそれに引き続く石灰化を経るメカニズムである。一方、骨吸収の
メカニズムは、破骨細胞が骨表面に付着し、プロテアーゼ酸分泌及びイオン輸送を介

して細胞内に Ca^{2+} を吸収し、吸収した Ca^{2+} を骨髄側に排出することにより、血中に Ca^{2+} を送り出すメカニズムである。破骨細胞により吸収された骨の欠損部は、骨芽細胞による骨形成により修復される。このような一連の現象は、骨のリモデリングと呼ばれ、リモデリングにより、古い骨が新しい骨に置換され、骨全体の強度が維持されるとともに、カルシウムホメオスタシスが維持されている。

PTHは、カルシウムホメオスタシスの維持に中心的な役割を果たすホルモンである。血中 Ca^{2+} 濃度が低下すると副甲状腺からPTHの分泌が直ちに促進され、骨においては骨芽細胞に作用して（骨芽細胞による破骨細胞の活性化、骨有機質分解酵素の産生など）破骨細胞性骨吸収を促進し、骨から血中へ Ca^{2+} を動員する。また、PTHは、腎臓においては、遠位尿細管での Ca^{2+} の再吸収を促進するとともに、近位尿細管では25 (OH) ビタミン D_3 の 1α 位を水酸化することで、腸管からの Ca^{2+} 吸収を促進する機能を有する活性型ビタミン D_3 [1α , 25 (OH) $_2\text{D}_3$] の産生を促す。またリンの腎臓での再吸収を抑制する。以上のように、PTHは直接又は間接的に血中 Ca^{2+} 濃度を上昇させる働きを有する。

一方、血中 Ca^{2+} 濃度が上昇すると、カルシウム受容体がそれを感知し、副甲状腺からのPTHの分泌を直ちに抑制して、血中へ供給される Ca^{2+} 量を減少させる（ブラウン E. M. (Brown, E. M.) 著、「ホメオスタティックメカニズムズ レギュレティング エクストラセルラー アンド イントラセルラー カルシウム メタボリズム イン ザ パラサイロイズ (Homeostatic mechanisms regulating extracellular and intracellular calcium metabolism in the parathyroids)」、(米国)、ラヴェン・プレス (Raven press)、1994年、p. 19参照)。PTHの分泌はまた、活性型ビタミンD [1α , 25 (OH) $_2\text{D}_3$] によっても抑制される。

PTHは Ca^{2+} 代謝調節及び骨代謝調節で重要な役割を担うホルモンであることから、骨粗鬆症治療に応用する試みが検討されている。1982年にTamらは甲状腺／副甲状腺摘出ラットにウシPTH(1-84)を持続投与すると大腿骨の海綿骨の骨形成と骨吸収がともに亢進し正味の骨量が減少するが、皮下に間歇投与すると骨吸収の亢進は見られず骨形成のみが亢進し、骨量が増加することを見出した（「エンドクリノロジー (Endocrinology)」、第110号、1982年、p. 506-512参照）。更に、Uzawa らはPTHの持続投与と間歇投与の作用を若齢ラット長管骨骨端部と骨幹

端部海綿骨で比較した。その結果、PTHを持続投与すると軟骨内骨化の影響の大きい骨幹端部海綿骨で骨端板軟骨の肥厚や線維性骨炎などの異常所見を認めながらも骨量は顕著に増加したが、その影響の小さな骨端部海綿骨では骨吸収が著しく亢進し、また皮質骨の粗鬆化を伴って骨量が減少することを明らかにした（「ボーン (Bone)」、第16号、1995年、p. 477-484参照）。また、PTHを間歇投与した場合には、骨端部と骨幹端部海綿骨いずれにおいても破骨細胞の増加や皮質骨の減少を伴わずに骨量及び骨梁幅が有意に増加していた旨の報告もなされている。

さらに、Scutt らは、ニワトリ頭蓋冠由来骨芽細胞では、PTHの短時間（10～20分）処理は長時間（18時間）処理に比較して細胞増殖が促進することを報告している（「カルシファイド ティシュア インターナショナル (Calcified Tissue International)」、第55号、1994年、p. 208-215参照）。このことからしても、PTHの骨芽細胞に対する作用のいくつかは一過性であり、かつ、それらの作用が極めて短時間の処理で発現するという現象は、in vivo におけるPTHの持続投与と間歇投与とでは骨組織に対する作用が異なることと関連している可能性があると考えられる。

また、石津谷らは in vitro の実験系を用いて骨芽細胞の分化に対するPTHの作用を検討した結果、PTHの作用は処理時間に依存して異なることを明らかにしている。彼らは、まず培養したラット頭蓋冠由来骨芽細胞にPTHを持続的に作用させると、骨芽細胞の分化は強力に抑制され、in vitro の骨形成もほぼ完全に抑制されたが、48時間を1サイクルとして最初の6時間だけPTHを作用させることを繰り返すと、骨芽細胞の分化は有意に促進され、in vitro の骨形成が促進されたことを報告している。

また、PTHは骨粗鬆症モデルの骨量減少を予防するだけではなく、骨量減少が既に顕著に起こった動物に対しても骨量の回復効果を有すると考えられている。Wronski らは、卵巣摘出後4週間で海綿骨が明らかに減少する90日齢のSDラットを用いて、卵巣摘出後4週目から15週間、ヒトPTH（1-34）を間歇投与した。その結果、投与開始後5週目から10週目まで骨形成の亢進と骨吸収の抑制が認められ、骨量が疑似手術群の約2倍まで増加することを示した（「エンドクリノロジー (Endocrinology)」、第132号、1993年、p. 823-831参照）。また、彼ら

は、この実験でエストロゲンやビスホスホネートは卵巣摘出による骨量減少を防止したが、PTHのような骨量増加は認められないことを報告している。また彼らは、この実験系の皮質骨を詳細に解析し、ヒトPTH(1-34)間歇投与により骨膜側及び骨内膜側に骨形成促進像と骨量増加が認められたことから、PTHによる海綿骨の増加は皮質骨の減少を伴ったものではないことも明らかにした(「ボーン(Bone)」、第15号、1994年、p. 51-58参照)。

さらに、Mosekildeらは、ヒトPTH(1-34)又はヒトPTH(1-84)の間歇投与により、ラット椎体骨の海綿骨(「エンドクリノロジー(Endocrinology)」、第129号、1991年、p. 421-428参照)や皮質骨(「ジャーナル オブ ボーン アンド ミネラル リサーチ(Journal of Bone and Mineral Research)」、第8号、1993年、p. 1097-1101参照)では骨量の増加だけでなく、骨質の指標となる圧縮強度や曲げ強度も用量依存的に増加することを報告している。このようにPTHは実験動物では明らかな骨量増加作用を示すが、実際に臨床応用する際に想定される制約条件についても種々の検討が行われている。溝口は、骨粗鬆症の成因の一つと考えられている血中PTHが有意に上昇している状態でもPTH間歇投与による薬理作用が見られるか否かを検討し、通常通り骨量増加が起こることを認めている(「日骨形態誌」、第5巻、1995年、p. 33-39参照)。また、高尾らは、PTHの投与間隔について検討し、正常ラットにおいて12週間、週1回の投与でも骨吸収の亢進を殆ど伴わず、用量依存的に骨量が増加することを報告し(「日骨代謝誌」、第12巻(Suppl.)、1994年、p. S343参照)、臨床的に有用な低頻回投与が有効である可能性を示唆した。以上の成績は、PTHは閉経後骨粗鬆症あるいは卵巣摘出後骨粗鬆症の治療に対し、骨量増加とともに骨折率も低下させ得る、強力かつ有望な治療薬となる可能性を示唆している。

これらの結果から、PTHを間歇投与することによって骨粗鬆症の治療が可能であることは明らかである。しかし、PTHの場合は投与手段として注射を採用しなければならず、多くの患者にとっては苦痛を伴うという問題も残っている。一方、血中のPTH濃度を間歇的に上昇させ得る経口投与可能な薬剤は、上記PTHや、従来のカルシトニンとは異なる新たな作用機序による骨粗鬆症治療薬として大いに期待される。

ところで、カルシウム受容体はPTH分泌調節に必須の分子としてクローニングさ

れた、細胞膜を7回貫通するG蛋白質共役型受容体である。ヒトカルシウム受容体は1078個のアミノ酸からなり、ウシカルシウム受容体と93%のアミノ酸相同性を示している。ヒトカルシウム受容体は612個のアミノ酸からなる大きなN端細胞外領域と、250個のアミノ酸からなる細胞膜貫通領域、及び216個のアミノ酸からなるC端細胞内領域から構成されている。

カルシウム受容体は副甲状腺に加え、腎臓、甲状腺C細胞、脳などにも発現が認められ、骨においても骨髓細胞での発現が確認されている。

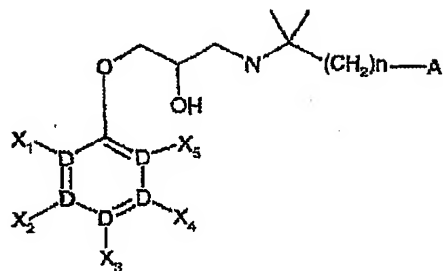
カルシウム受容体は Ca^{2+} などのリガンドと結合すると、G蛋白と共役してホスホリパーゼCを活性化し、イノシトール3リン酸の産生、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇をもたらす、その結果、PTHの分泌が抑制される（「ネイチャー (Nature)」、第366号、1993年、p. 575-580参照）。

上記の通り、カルシウム受容体の活性化を阻害する薬剤、即ちカルシウム受容体に拮抗する薬剤は副甲状腺細胞におけるPTH分泌の抑制を解除し、PTH分泌を促進させる。また、この時拮抗作用がPTHの血中濃度を非持続的、間歇的に上昇させ得るものであるならば、その拮抗剤にはPTHを間歇投与した場合と同じ効果が期待でき、骨粗鬆症の治療に極めて有効な薬剤が得られるものと考えられる。

一方、シトクロム (cytochrome P450、以下、P450) はプロトヘムを含有する分子量5万前後のタンパク質であり、その生理機能は多岐にわたる。例えば、薬物代謝において様々な反応を触媒する酵素としての機能を有する。P450 (CYP) のファミリーに属するCYP2D6は、ヒト薬物代謝酵素で重要なものであり、多くの化合物の代謝に関わっている。CYP2D6の代謝機能を阻害するような薬物を投与した場合、その薬物は体内に蓄積されることとなり、薬物の影響が強くなる出ることがある。従って、薬物としては、CYP2D6の代謝機能阻害活性の弱い化合物が望ましい。

CaSR拮抗薬として有用な化合物は、これまでも種々報告されている。

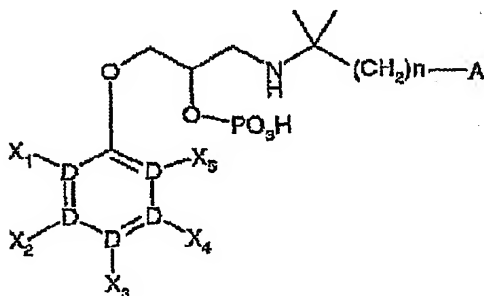
具体的には、例えば、下記一般式



[Aはアリール等、DはC又はN、 X_1 及び X_5 は水素、シアノ等、 X_2 、 X_3 及び X_4 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル等である。]

で表される化合物（国際公開第02/38106号パンフレット参照）、

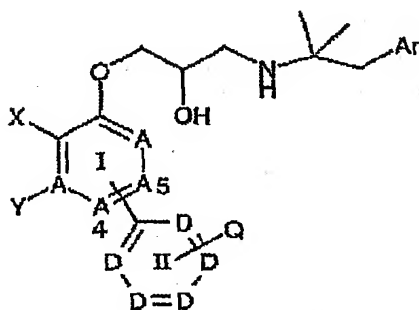
5 また、下記一般式



[Aはアリール等、DはC又はN、 X_1 及び X_5 は水素、シアノ等、 X_2 は水素等、 X_3 及び X_4 は水素、 C_{1-4} アルキル等である。]

で表される化合物（国際公開第02/34204号パンフレット参照）、

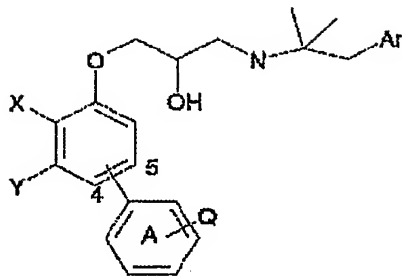
10 また、下記一般式



[AはC又はN、DはC又はN、Xはシアノ、ニトロ等、Yは塩素、フッ素等、Arはフェニル、ナフチル等である。]

で表される化合物（国際公開第02/07673号パンフレット参照）、

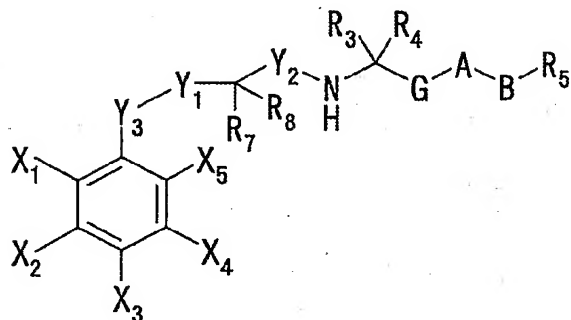
15 また、下記一般式



[Xはシアノ、ニトロ等、Yは塩素、フッ素等、Arはフェニル、ナフチル等である。]

で表される化合物（特表2002-536330号公報、国際公開第00/45816号パンフレット、ヨーロッパ出願公開1148876号および米国特許641725 15号参照）、

また、下記一般式

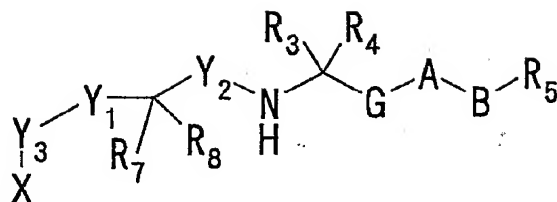


[X₁、X₂、X₃、X₄およびX₅は、H、ハロゲンなど、Y₁は、共有結合、又は無置換若しくは置換アルキレンなど、Y₂は、無置換又は置換メチレン、Y₃は、共有結合、
10 Oなど、R₃およびR₄は、独立にメチル、エチルなど、R₅は、アリール、縮合アリールなど、R₇は、H、OHなど、R₈は、H、C₁₋₄アルキルなど、AおよびBは、独立に結合、CH₂など、Gは、共有結合、CHR₆（R₆は、Hなど）などである。]

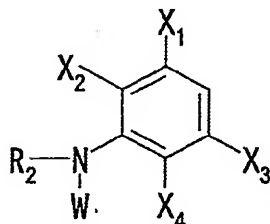
で表される化合物（特表2002-510671号公報、国際公開第99/51569号パンフレット、ヨーロッパ出願公開1070048号および米国特許63959

15 19号参照）が記載されている。

また、CaSR拮抗薬として、下記一般式



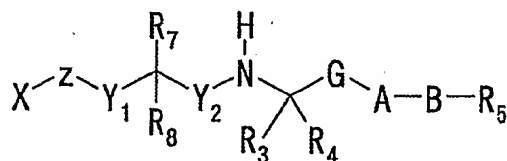
[Xは、下式



(Ia)

- (式中、X₁、X₂、X₃及びX₄は独立に、CN、NO₂など、WはR₁、SO₂R₁など、
 5 R₂はH、C₁₋₄アルキルなど) など、Y₁は、共有結合、又は無置換若しくは置換アルキレンなど、Y₂は、無置換又は置換メチレン、Y₃は、共有結合、Oなど、R₃およびR₄は、独立にメチル、エチルなど、R₅は、ヘテロアリール、縮合ヘテロアリールなど、R₇は、H、OHなど、R₈は、H、C₁₋₄アルキルなど、AおよびBは、独立に結合、CH₂など、Gは、共有結合、CHR₆ (R₆は、Hなど) などである。]
- 10 で表される化合物 (特表2002-510636号公報、国際公開第99/51241号パンフレット、ヨーロッパ出願公開1069901号および米国出願公開2002052509参照)、

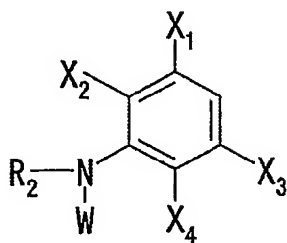
また、CaSR拮抗薬として下記一般式



- 15 [式中、Y₁は共有結合、アルキレンなど、Y₂は無置換又は置換メチレン、Zは共有結合、Oなど、R₃及びR₄は独立に、メチル又はエチルなど、R₅はフェニル、ナフチルなど、Gは共有結合又はC-R₆ (ここでR₆はH、OHなど)、R₇はH、OHなど、

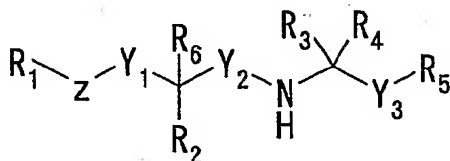
R_8 はH又は C_{1-4} アルキルなど、A-B部位は CH_2CH_2 、共有結合など

Xは下式



- (式中、Wは R_1 、 SO_2R_1 (ここで R_1 は水素、 C_{1-4} アルキルなど) など、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は独立に、CN、 NO_2 など、 R_2 は水素、 C_{1-4} アルキルなど) などである]
- 5 で表される化合物 (特表2001-523223号公報、国際公開第98/45255号パンフレット、ヨーロッパ出願公開973730号および米国特許6294531号参照)、

また、下記一般式

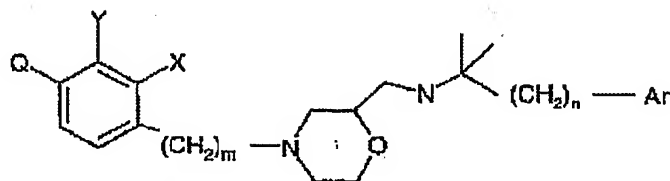


10

[R_1 はアリール等、 R_2 は水酸基等、 R_3 及び R_4 は低級アルキル等、 R_5 は置換ナフチル、置換フェニル等、 Y_1 はアルキレン等、 Y_2 はアルキレン、 Y_3 はアルキレン、Zは酸素等である。]

- で表される化合物 (特表2001-501584号公報、国際公開第97/37967号パンフレット、ヨーロッパ出願公開901459号および米国特許6022894号参照)、
- 15

また、下記一般式

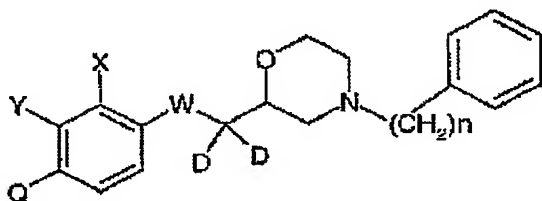


[Xはニトロ等、Yは水素等、Qは C_{1-4} アルキル等、Arはフェニル、ナフチル等、

mは0～2、nは1～3である。]

で表される化合物（特表2002-522499号公報、国際公開第00/09132号パンフレットおよびヨーロッパ出願公開1112073号参照）、

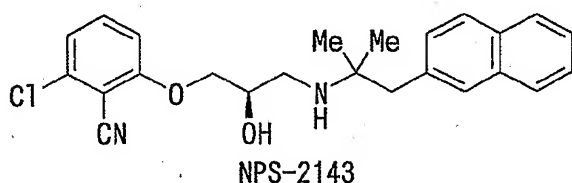
また、下記一般式



[Xはシアノ等、Yは塩素等、Qは水素等、Wは酸素等、Dは水素等、nは2～4である。]

で表される化合物（特表2002-522532号公報、国際公開第00/09491号パンフレットおよびヨーロッパ出願公開1104411号参照）が記載されている。

Maxine Gowen らは、CaSR拮抗作用を有するNPS-2143と呼ばれる化合物



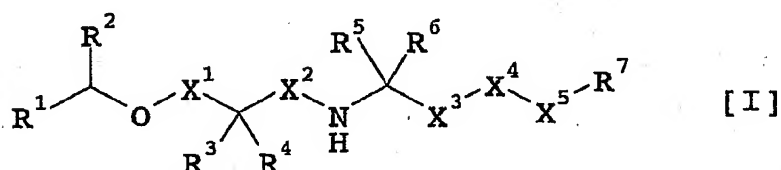
をOVXラットに経口投与して、その血中濃度や骨密度を測定することによって、該NPS-2143の骨形成に対する影響を試験し、その結果を報告している（「ザ ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲイション (The Journal of Clinical Investigation)」、第105号、2000年、p. 1595-1604参照）。

それによれば、NPS-2143はPTHの放出を有意に促進するものの、in vitroでは骨芽細胞と破骨細胞に対して何ら直接的な効果を有しておらず、結果的には骨減少もなければ骨増加もなかったとのことである。その原因の一つとして、NPS-2143の血中半減期が長すぎるということが指摘されている。即ち、OVXラットにラットPTH（1-34）を5 μg/kgの用量で投与した場合は、血中PTH濃度は30分後には約175 pg/mlのピークとなり、2時間後には再び元の状態に戻るのに対して、NPS-2143を100 μmol/kgの用量で投与した場合は、血中P

PTH濃度は30分後に約115 pg/mlとなった後にもさらにPTH濃度は上昇し続け、4時間後においてさえその濃度は約140 pg/mlであった(「ザ ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲイション (The Journal of Clinical Investigation)」、第105号、2000年、第1598頁、第3図参照)。

- 5 またこの時、NPS-2143自体の血中濃度は、投与8時間後でも100 ng/ml以上に上昇したままであって、10 ng/ml以下となって検出できなくなるのは24時間後であった。

上記 Maxine Gowen らの文献は、血中半減期があまりに長いカルシウム受容体拮抗剤は、あたかもPTHを持続的に投与した場合と同様の結果をもたらし、決して骨量増加を期待できないことを示すものである。このように従来の大半のカルシウム受容体拮抗剤はいずれも持続的に血中PTH濃度を上昇させるものであって、十分な骨形成促進作用を期待することができない。従来カルシウム受容体拮抗剤中、優れたカルシウム受容体拮抗作用を有し、且つ経口、間歇投与可能であり、しかも血中PTH濃度を非持続的に、間歇的に上昇させることが可能である、下記一般式[I]



15

- [R¹は置換されてもよいアリール基等、R²はC₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基等、R³は水酸基等、R⁴は水素原子等、R⁵及びR⁶はC₁₋₆アルキル基等、R⁷は置換されてもよいアリール基等、X¹は単結合、C₁₋₆アルキレン等、X²は置換されてもよいC₁₋₆アルキレン、X³は単結合又は置換されてもよいC₁₋₆アルキレン、X⁴及びX⁵は一緒になって単結合、メチレン等である。]
- 20

で表される化合物が開示されている(国際公開第02/14259号パンフレット参照)。当該公報に開示されている範囲の化合物と、本発明化合物との活性を比較したところ、驚くべきことに本発明化合物がより高い活性を有し、かつ、代謝酵素CYP2D6の阻害作用が低い化合物であることが分かった。

- 25 しかしながら、このような有効な化合物の報告は少なく、さらなる研究が望まれている。

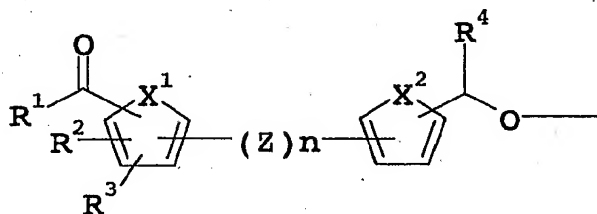
発明の開示

本発明は、優れたカルシウム受容体拮抗作用を有し、且つ経口、間歇投与可能であり、しかも血中PTH濃度を非持続的に、間歇的に上昇させることが可能な化合物を提供することを目的とする。また本発明は、該化合物を含有してなる、カルシウムホメオスタシスの異常を伴う疾患、即ち骨粗鬆症、上皮小体機能低下症、骨肉腫、歯周病、骨折、変形性関節症、慢性関節リウマチ、パジェット病、液性高カルシウム血症、常染色体優性低カルシウム血症等の治療薬、特に骨粗鬆症治療薬として有効な、経口投与可能な医薬組成物を提供することを目的とする。

また、血中カルシウムが増えることによって、脳内ドーパミンが増え、パーキンソン病や痴呆の症状が改善されることが最近報告された。本発明化合物は血中PTHを上昇させ、結果的に血中カルシウム濃度を上昇させることから、パーキンソン病や痴呆の治療薬としても期待される。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表される化合物が優れたカルシウム受容体拮抗作用を有し、且つ経口、間歇投与可能なことを見出して、本発明を完成した。下記一般式(1)で表される化合物は驚くべきことに血中PTH濃度を非持続的に、間歇的に上昇させることが可能であり、優れた骨粗鬆症治療薬としての実用化が大いに期待できるものである。

本発明に係る下記一般式(1)で表される化合物は酸素原子に隣接する炭素原子が



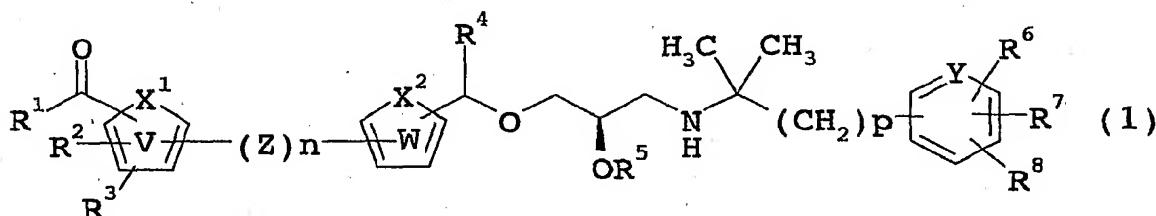
(式中、各記号は下記一般式(1)で定義する通りである)

の構造を有していることに特徴がある。後述の試験例からも明らかな通り、当該構造を有している本発明化合物は、優れたカルシウム受容体拮抗作用を有するばかりか、非持続的で、一過性のPTH分泌促進作用を有するものである。従って、本発明化合物を投与することによって、PTHを間歇投与した場合と同様の効果が得られ、骨粗鬆症の治療に極めて有効であると考えられる。しかも、本発明化合物は後記の試験例に示す通り、代謝酵素P450、特にCYP2D6の代謝機能阻害活性が弱く、医薬

品として望ましいといえる。本発明のPTH分泌促進作用は、従来知られている化合物に比べ低用量から認められる。また、本発明化合物は、経口吸収性や溶解性が改善されており、副作用が弱いことも明らかである。

本発明は、下記一般式(1)で示される化合物、該化合物を有効成分とするカルシウム受容体拮抗薬並びに骨粗鬆症治療薬に関する。より詳しくは、下記[1]乃至[4]に示す通りである。

[1] 下記式(1)で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体(以下、まとめて化合物(1)と略する場合もある。):



10 n は、0または1を示し、

p は、1乃至3の整数を示し、

R^1 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基または R^A を示し、

ここで、 R^A は、 $R^C-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキレン- O -または $OH-NH-$ を示し、

15 ここで、 R^C は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基を示し、

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-7} アシルアミノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、
20 アラルキル基、フェニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、モルホリノ基、ピペリジノ基またはピロリジノ基を示すか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X^1 は、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

25 Z は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{m2}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{m3}-N(CH_3)-$ 、 $-N(C$

$H_3) - (CH_2)_{m3} -$ 、 C_{1-4} アルキレン基、 $-SO_2-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ または C_{2-4} アルケニレン基を示し、

ここで、 $m1$ 、 $m2$ および $m3$ は、それぞれ0乃至2の整数を示し、

X^2 は、 $-C=C-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

5 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を示し、

R^5 は、水素原子または R^B を示し、

ここで、 R^B は、カルボキシ基で置換されてもよい C_{1-7} アシル基を示し、

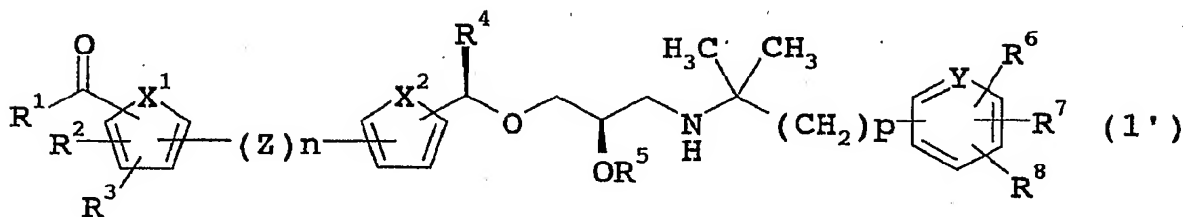
Y は、炭素原子または窒素原子を示し、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基またはヒドロキシ $-C_{1-6}$ アルキル基を示すか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-C(OH)=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=C(OH)-CH=CH-$ 、 $-O-(CH_2)_{k1}-O-$ 、
15 $-O-(CH_2)_{k2}-$ 、 $-(CH_2)_{k3}-$ を形成する、

ここで、 $k1$ は1乃至4の整数を示し、 $k2$ は2～5の整数を示し、 $k3$ は3～6の整数を示し、

但し、 R^2 および R^3 が共に水素原子であり、かつ n が1である時、 Z は $-SO_2-N(CH_3)-$ (式中、硫黄原子は環Vに結合し、かつ窒素原子は環Wに結合する) 以外の基
20 である。

[2] 下記式 (1')



(式中、各記号は上記 [1] と同義である。)

25 で表される立体配置を有する、上記 [1] 記載の化合物またはその薬学的に許容され

る塩。

[3] n が1である、上記[1]または[2]記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

5

[4] n が、1であり、

p が、1であり、

R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であり、

10 R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基またはニトロ基であるか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X^1 が、 $-C=C-$ または $-C=N-$ であり、

15 X^2 が、 $-C=C-$ であり、

Z が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{m2}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{m3}-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_{m3}-$ 、 C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基であり、

ここで、 $m1$ 、 $m2$ および $m3$ が、それぞれ0乃至2の整数であり、

20 R^4 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、

R^5 が水素原子であり、

Y が、炭素原子または窒素原子であり、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって

25 $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する、

上記[3]記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

[5] n が、1であり、

p が、1であり、

R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基であり、

X^1 が、 $-C=C-$ であり、

- 5 Z が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、メチレンまたはビニレンであり、
ここで、 $m1$ が、0または1であり、

X^2 が、 $-C=C-$ であり、

R^4 が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

- 10 R^5 が水素原子であり、

Y が、炭素原子または窒素原子であり、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する、

- 15 上記[4]記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

[6] 4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

- 20 4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-メトキシ安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安

- 25 息香酸メチル、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(キノリン-3-イル)-2-メチルプ

ロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

3-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

4-[2-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ビニル]安息香酸、

3-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルチオ]安息香酸、

4-[2-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ビニル]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチル安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチル安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ベンジル]安息香酸、

3-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ベンジル]安息
香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
5 プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルチオ]
安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルスルフ
イニル]安息香酸、

10 4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルスルホ
ニル]安息香酸、

4-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルアミノ]
15 メチル]安息香酸、

2-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル]安息香酸、

3-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
20 プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル]安息香酸、

4-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル]安息香酸、

25 3-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ
ェノキシ]メチル]安息香酸、

4-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ

エノキシ] メチル] 安息香酸、

3-フルオロ-4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メチル]安息香酸、

5 4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メチル]-3-メチル安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3, 5-ジメトキシ安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-ニトロ安息香酸、

15 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-2-ニトロ安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-クロロ安息香酸、

20 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-2-クロロ安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-2-トリフルオロメチル安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-トリフルオロメチル安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)

ー2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]ー3-フルオロ安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェ

5 エノキシ] 安息香酸、および

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]ー5-メチル安息香酸

からなる群より選ばれる化合物である、上記 [3] 記載の化合物、その薬学的に許容
10 される塩またはその光学活性体。

[7] nが0である、上記 [1] または [2] 記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

15 [8] nが、0であり、

pが、1であり、

R¹が、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、

R²及びR³が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

20 C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基またはニトロ基を示すか、あるいはR²とR³が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X¹が、-C=C-または-C=N-であり、

X²が、-C=C-であり、

25 R⁴が、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₆シクロアルキル基であり、

R⁵が水素原子であり、

Yが、炭素原子または窒素原子であり、かつ、

R⁶、R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であるか、あるいは隣接するR⁶とR⁷が一緒になって

—CH=CH—CH=CH—を形成する、

上記〔7〕記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

〔9〕 nが、0であり、

5 pが、1であり、

R¹が、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、

R²及びR³が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基またはニトロ基であるか、あるいはR²とR³が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X¹が、—C=C—または—C=N—であり、

X²が、—C=C—であり、

R⁴が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

15 R⁵が水素原子であり、

Yが、炭素原子であり、かつ、

R⁶、R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であるか、あるいは隣接するR⁶とR⁷が一緒になって—CH=CH—CH=CH—を形成する、

20 上記〔8〕記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

〔10〕 2' — [1 — [(2R) — 3 — [[1 — (3-フルオロ-4-メチルフェニル) — 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] — 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] — 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' — [1 — [(2R) — 3 — [[1 — (4-クロロ-3-フルオロフェニル) — 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] — 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] — 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' — [1 — [(2R) — 3 — [[1 — (3-クロロ-4-メチルフェニル) — 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] — 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] — 3-メ

チルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチル-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-5-カルボン酸、

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3, 5-ジカルボン酸メチル、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチル

エニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
5 メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-5-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、
10

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-メチル-2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビ
20 フェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-3-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
25 メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-エチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
15 - (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチル
20 プロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソプロピル
ビフェニル-4-カルボン酸、

25 3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-

イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2-クロロ-6-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ピリジン-3-カルボン酸、

- 5 2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2,3-ジメチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

- 10 2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸、

- 15 2-クロロ-6-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ピリジン-3-カルボン酸、

3,5-ジメチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

- 20 2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-m-テルフェニル-4'-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-2,

- 25 3-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3,5-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、

4-(ヒドロキシメチル)-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-

2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3-カルボン酸、

3-イソブチル-2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビ
5 フェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 4-
10 (ヒドロキシメチル) ビフェニル-3-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(2-メチル-1-プロペニル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロ
15 パン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
20 ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
25 イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(1-メチルプロピル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2-メチル-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

3-メチル-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

4-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

6-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3-カルボン酸、

3-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3-クロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-

メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3 -
フルオロビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 2 -
フルオロビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 2 -

10 メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-フルオロ
ビフェニル-4-カルボン酸、

3-クロロ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
15 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロ
パン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ニトロビフェ
ニル-4-カルボン酸、

20 3-アミノ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-4-カルボン酸、

3-(アセチルアミノ)-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2
-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エ
25 チル] ビフェニル-4-カルボン酸、

3-クロロ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェ
ニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-メトキシ-4-メチルフェニル) - 2

ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2, 3-ジヒドロ-5-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-
イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチ
5 ル]フェニル]ベンゾフラン-7-カルボン酸、

2, 6-ジメチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)
ー2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビ
フェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2
10 ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー2,
6-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-(ジメチルアミノ)-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2
ーイル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エ
チル]ビフェニル-4-カルボン酸、

15 2, 3-ジヒドロ-5-[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4
ーメチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロ
ポキシ]エチル]フェニル]ベンゾフラン-7-カルボン酸、

3-ベンジル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチル
フェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]
20 エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2
ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2
25 ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2
ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

4-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 4-メチルビフェニル-3-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (5-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-

メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-メチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-tert-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-tert-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-tert-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-モルホリノビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2

ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
(トリフルオロメトキシ) ビフェニル-4-カルボン酸、

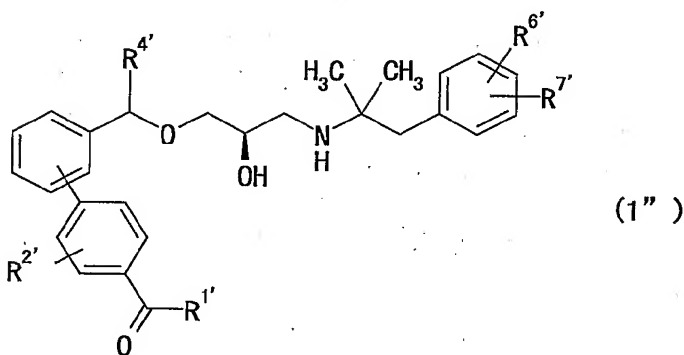
2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-トリフルオロメチル-4-メチルフェ
5 ル] - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチ
ル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2
ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
(ヒドロキシメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、および

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2
10 ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
カルボキシルビフェニル-4-カルボン酸

からなる群より選ばれる、上記 [7] 記載の化合物、その薬学的に許容される塩また
はその光学活性体。

15 [11] 下記式 (1'') で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学
活性体：



R^{1'} は、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基を示し、

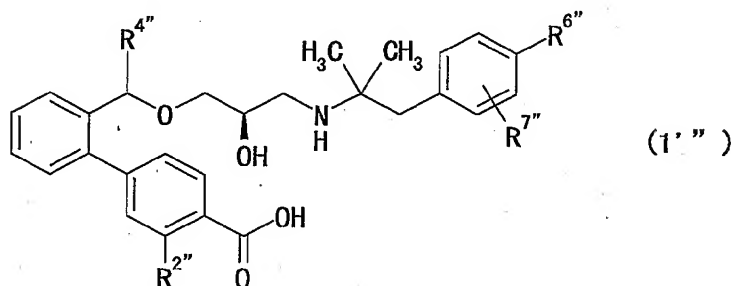
R^{2'} は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基、ハロC₁₋₆アルキ
20 基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、C
1-6アルキル基、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基またはニ
トロ基を示し、

R^{4'} は、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₆シクロアルキル基を示し、

R^{6'} は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはハロC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいはR^{7'} が隣接する場合にはR^{6'} とR^{7'} が一緒になって-CH=CH-CH=CH-を形成する、

R^{7'} は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはハロC₁₋₆アルキル基を示す。

[12] 下記式 (1'') で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体：



10 R^{2''} は、C₁₋₆アルキル基を示し、

R^{4''} は、メチル基またはシクロプロピル基を示し、

R^{6''} は、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル基を示し、

R^{7''} は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはハロC₁₋₆アルキル基を示す。

15

[13] 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-

メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

- 2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-
5 メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

- 2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-エチル-3-フルオロフェニル) - 2-
10 -メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

- 15 2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-5-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]

- 20 メチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3-[[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

- 3-メチル-2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビ
25 フェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3-[[1- (4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチルフェニル) - 2-メチルプロパ
5 ン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3
15 -プロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソブチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、
20

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(1-メチルプロピル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニ

ルー 4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチル
プロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチル
ビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-メトキシ-4-メチルフェニル) - 2-
メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 2-メチル
プロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチル
10 ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェ
ニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチ
ル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
15 -メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
-t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
-t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
-t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、および

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-トリフルオロメチル-4-メチルフェ
ニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチ
25 ル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

からなる群より選ばれる、上記 [11] 又は [12] 記載の化合物、その薬学的に許
容される塩またはその光学活性体。

[14] 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル)

ー2ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ] エチル]ー3ーメチルビフェニルー4ーカルボン酸、

- 2'ー[1ー[(2R)ー3ー[[1ー(4ークロロー3ーフルオロフェニル)ー2ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3ー
5 メチルビフェニルー4ーカルボン酸、

2'ー[1ー[(2R)ー3ー[[1ー(3ークロロー4ーメチルフェニル)ー2ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ] エチル]ー3ーメチルビフェニルー4ーカルボン酸、および

- 2'ー[1ー[(2R)ー3ー[[1ー(4ークロロー2ーフルオロフェニル)ー2ー
10ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ] エチル]ー3ーメチルビフェニルー4ーカルボン酸

からなる群より選ばれる、上記 [13] 記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

- 15 [15] 2'ー[1ー[(2R)ー3ー[[1ー(3ーフルオロー4ーメチルフェニル)ー2ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ] エチル]ー3ーメチルビフェニルー4ーカルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

- 20 [16] 2'ー[1ー[(2R)ー3ー[[1ー(4ークロロー3ーフルオロフェニル)ー2ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ] エチル]ー3ーメチルビフェニルー4ーカルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

- 25 [17] 2'ー[1ー[(2R)ー3ー[[1ー(3ークロロー4ーメチルフェニル)ー2ーメチルプロパンー2ーイル] アミノ]ー2ーヒドロキシプロポキシ] エチル]ー3ーメチルビフェニルー4ーカルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

[18] 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

5

[19] 薬学的に許容される担体と、有効成分として上記 [1] 乃至 [18] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなる医薬組成物。

- 10 [20] 有効成分が上記 [3] 乃至 [6] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記 [19] 記載の医薬組成物。

[21] 有効成分が上記 [7] 乃至 [10] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記 [19] 記載の医薬組成物。

15

[22] 有効成分が上記 [11] 乃至 [18] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記 [19] 記載の医薬組成物。

- 20 [23] 薬学的に許容される担体と、有効成分として上記 [1] 乃至 [18] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなる骨粗鬆症治療薬。

[24] 有効成分が上記 [3] 乃至 [6] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記 [23] 記載の骨粗鬆症治療薬。

25

[25] 有効成分が上記 [7] 乃至 [10] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記 [23] 記載の骨粗鬆症治療薬。

[26] 有効成分が上記 [11] 乃至 [18] のいずれかに記載の化合物、その薬学

的に許容される塩またはその光学活性体である、上記〔23〕記載の骨粗鬆症治療薬。

〔27〕他の骨粗鬆症治療薬との併用のための上記〔23〕乃至〔26〕のいずれかに記載の骨粗鬆症治療薬。

5

〔28〕他の骨粗鬆症治療薬がカルシウム剤、ビタミンD製剤、ビタミンK製剤、女性ホルモン製剤、エストロゲンアンタゴニスト製剤、蛋白同化ステロイド製剤、副甲状腺ホルモン製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネート製剤およびイプリフラボン製剤からなる群より選ばれる、上記〔27〕記載の骨粗鬆症治療薬。

10

〔29〕骨粗鬆症患者に有効量の上記〔1〕乃至〔18〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法。

15 〔30〕薬学的に許容される担体と、有効成分として上記〔1〕乃至〔18〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなるカルシウム受容体拮抗薬。

〔31〕有効成分が上記〔3〕乃至〔6〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的に
20 許容される塩またはその光学活性体である、上記〔30〕記載のカルシウム受容体拮抗薬。

〔32〕有効成分が上記〔7〕乃至〔10〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的
25 に許容される塩またはその光学活性体である、上記〔30〕記載のカルシウム受容体拮抗薬。

〔33〕有効成分が上記〔11〕乃至〔18〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記〔30〕記載のカルシウム受容体拮抗薬。

[34] カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素 P 4 5 0 の阻害作用の IC_{50} 値の 1 0 倍以上であるカルシウム受容体拮抗薬。

- 5 [35] カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素 P 4 5 0 の阻害作用の IC_{50} 値の 1 0 0 倍以上である上記 [34] 記載のカルシウム受容体拮抗薬。

[36] 代謝酵素 P 4 5 0 が CYP 2 D 6 である上記 [34] 記載のカルシウム受容体拮抗薬。

10

[37] 代謝酵素 P 4 5 0 が CYP 2 D 6 である上記 [35] 記載のカルシウム受容体拮抗薬。

- 15 [38] カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が $0.1 \mu M$ 以下であり、かつ代謝酵素 CYP 2 D 6 の阻害作用の IC_{50} 値が $1 \mu M$ 以上であるカルシウム受容体拮抗薬。

[39] カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が $0.1 \mu M$ 以下であり、かつ代謝酵素 CYP 2 D 6 の阻害作用の IC_{50} 値が $10 \mu M$ 以上である、上記 [38] 記載のカルシウム受容体拮抗薬。

20

[40] カルシウム受容体拮抗薬が上記 [30] 乃至 [33] のいずれかに記載のカルシウム受容体拮抗薬である、上記 [34] 乃至 [37] のいずれかに記載のカルシウム受容体拮抗薬。

- 25 [41] 薬学的に許容される担体と、有効成分として上記 [1] 乃至 [18] のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなる PTH 分泌促進剤。

[42] 有効成分が請求項 3 乃至 6 のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容さ

れる塩またはその光学活性体である、上記〔41〕記載のPTH分泌促進剤。

〔43〕有効成分が上記〔7〕乃至〔10〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記〔41〕記載のPTH分泌促進剤。

5

〔44〕有効成分が上記〔11〕乃至〔18〕のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、上記〔41〕記載のPTH分泌促進剤。

10

発明を実施するための最良の形態

本明細書において使用する用語の定義は次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、特に好ましくは塩素原子である。

「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1乃至6個、好ましくは1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基及びtert-ブチル基から選ばれるC₁₋₄アルキル基である。

「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」に1又はそれ以上のハロゲン原子が置換したハロアルキル基を表し、その置換位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。「ハロC₁₋₆アルキル基」としては、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、ヨードメチル基、ジヨードメチル基、トリヨードメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-ブロモエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリブロモエチル基、3-クロロプロピル基又は4-クロロブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメ

チル基又は2, 2, 2-トリクロロエチル基のハロC₁₋₂アルキル基であり、特に好ましくはトリフルオロメチル基である。

「ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」に水酸基が置換したヒドロキシアルキル基を表し、その置換位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。「ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基」としては、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、5-ヒドロキシペンチル基又は6-ヒドロキシヘキシル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基及び4-ヒドロキシブチル基から選ばれるヒドロキシ-C₁₋₄アルキル基である。

「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個、好ましくは1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基又はtert-ブトキシ基から選ばれるC₁₋₄アルコキシ基である。

「ハロC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記「C₁₋₆アルコキシ基」に1又はそれ以上のハロゲン原子が置換したハロアルコキシ基を表し、その置換位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。「ハロC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えばフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリブロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジヨードメトキシ基、トリヨードメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2, 2-ジクロロエトキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2, 2-ジブロモエトキシ基、2, 2, 2-トリブロモエトキシ基、3-クロロプロポキシ基又は4

ークロロブトキシ基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメトキシ基又は2, 2, 2-トリクロロエトキシ基のハロC₁₋₂アルコキシ基であり、特に好ましくはトリフルオロメトキシ基である。

「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」に前記「C₁₋₆アルコキシ基」が置換したアルコキシアルキル基を表し、その置換位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基」としては、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシプロピル基、1-エトキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、2-エトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基、3-エトキシプロピル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、1-メトキシブチル基、1-エトキシブチル基、2-メトキシブチル基、2-エトキシブチル基、3-メトキシブチル基、3-エトキシブチル基、4-メトキシブチル基、4-エトキシブチル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、5-メトキシペンチル基又は6-メトキシヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基及び4-メトキシブチル基から選ばれるC₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル基である。

「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは、C₁₋₆アルコキシ部が前記「C₁₋₆アルコキシ基」で示したアルコキシカルボニル基を表し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基から選ばれるC₁₋₄アルコキシカルボニル基である。

「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」がアミノ基に置換したアルキルアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、

イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基又はヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基及び
5 tert-ブチルアミノ基から選ばれるC₁₋₄アルキルアミノ基である。

「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前記「C₁₋₆アルキル基」が2置換したジアルキルアミノ基を表し、アルキル基の種類は異なってもよい。例えばジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチル
10 アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-tert-ブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ-tert-ペンチルアミノ基又はジヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基又はジ-tert-ブチルアミノ基から選ばれるジC₁₋₄アルキルアミノ基である。

15 「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基」とは、アミノカルボニル基に前記「C₁₋₆アルキル基」が2置換したジアルキルアミノカルボニル基を表し、アルキル基の種類は異なってもよい。例えばジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルア
20 ミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジ-tert-ブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、ジイソペンチルアミノカルボニル基、ジ-tert-ペンチルアミノカルボニル基又はジヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルア
25 ミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基又はジ-tert-ブチルアミノカルボニル基から選ばれるジ(C₁₋₄アルキル)アミノカルボニル基である。

「C₁₋₇アシル基」とは、炭素数1乃至7個のアルカノイル基、アルケノイル基又はアロイル基を表し、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロ

イル基、エテノイル基、プロペノイル基、ブテノイル基又はベンゾイル基等が挙げられる。好ましくはホルミル基、アセチル基、ピバロイル基又はベンゾイル基である。当該アシル基はカルボキシル基で置換されていてもよく、例えばカルボキシアセチル基、3-カルボキシプロピオニル基、4-カルボキシブチリル基等が挙げられる。

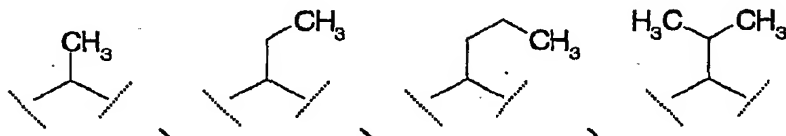
- 5 「 C_{1-7} アシルアミノ基」とは、アシル部の炭素数が好ましくは1~7、より好ましくは2~5であり、鎖状（直鎖および分岐鎖）または環状であるアシルアミノ基である。アシル部としては、例えば、前記「 C_{1-7} アシル基」で例示したものが挙げられる。アシルアミノ基の例示としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基若しくはピバロイルアミノ基等のアルカノイルアミノ基;
- 10 基;ベンゾイルアミノ基等のアロイルアミノ基である。好ましくはホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基又はベンゾイルアミノ基である。

- 「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至6個の環状アルキル基を表し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基又はシ
- 15 クロペンチル基等の C_{3-5} シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基又はシクロブチル基であり、特に好ましくはシクロプロピル基である。

- 「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を表し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-
- 20 ペンテニル基、4-ペンテニル基又は5-ヘキセニル基等が挙げられ、好ましくはビニル基、2-メチル-1-プロペニル基又はアリル基等の C_{2-4} アルケニル基である。

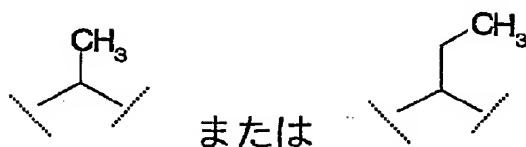
「 C_{1-4} アルキレン基」とは、炭素数1乃至4個、好ましくは1乃至3の、直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基を表し、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、

25

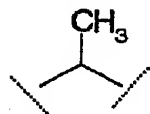


等が挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基又はプロピレン基である。

また、 R^A に含まれる「 C_{1-4} アルキレン基」としては、



が好ましく、特に



が好ましい。

「 C_{2-4} アルケニレン基」とは、炭素数2乃至4個、好ましくは2乃至3個のアルケニレン基を表し、例えばビニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基等が挙げられる。好ましくは

10 ビニレン基、1-プロペニレン、2-プロペニレン基である。

「 C_{1-7} アシルアミノ- C_{1-6} アルキル基」とは、前記「 C_{1-7} アシルアミノ基」が前記「 C_{1-6} アルキル基」に置換した基であり、例えば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、ピバロイルアミノメチル基、ホルミルアミノエチル基、アセチルアミノエチル基、プロピオニルアミノエチル基、ブチリルアミノエチル基、ピバロイルアミノエチル基、ホルミルアミノプロピル基、アセチルアミノプロピル基、プロピオニルアミノプロピル基、ブチリルアミノプロピル基、ピバロイルアミノプロピル基、ホルミルアミノブチル基、アセチルアミノブチル基、プロピオニルアミノブチル基、ブチリルアミノブチル基、ピバロイルアミノブチル基、ホルミルアミノペンチル基、アセチルアミノペンチル基、

15 プロピオニルアミノペンチル基、ブチリルアミノペンチル基、ピバロイルアミノペンチル基、ホルミルアミノヘキシル基、アセチルアミノヘキシル基、プロピオニルアミノヘキシル基、ブチリルアミノヘキシル基、ピバロイルアミノヘキシル基等のアルカノイルアミノ- C_{1-6} アルキル基；ベンゾイルアミノメチル基、ベンゾイルアミノエチル基、ベンゾイルアミノプロピル基、ベンゾイルアミノブチル基、ベンゾイルアミノ

20 ペンチル基、ベンゾイルアミノヘキシル基等のアロイルアミノ- C_{1-6} アルキル基が挙

25

げられ、中でもアセチルアミノメチル基又はアセチルアミノエチル基が好ましい。

「アラルキル基」とは、「アリール基」が前記「C₁₋₆アルキル基」に置換した基であり、ここでいう「アリール基」としては好ましい炭素数が6乃至14であるアリール基が挙げられ、例えばフェニル基、ナフチル基、アントラニル基又はビフェニル基等が挙げられる。「アラルキル基」との例示としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルブチル基、フェニルプロピル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、アントラニルメチル基又はビフェニルメチル基などが挙げられ、中でもベンジル基が好ましい。

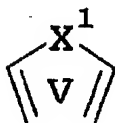
本発明化合物の「塩」としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等のアミノ酸付加塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又は亜鉛等との無機塩基塩；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、グアニジン、メグルミン又は2-アミノエタノール等との有機塩基塩；アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン又はリジン等のアミノ酸との塩基塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。好ましい塩は塩酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩であり、特に塩酸塩又はナトリウム塩が好ましい。

本発明化合物は、溶媒和物を含むものであり、ここで化合物の「溶媒和物」とは、結晶やアモルファス等の固体状態又は溶液中において、本発明化合物が水、アルコール等の溶媒分子とファンデルワールス力や、静電的相互作用、水素結合、電荷移動結合、配位結合等の比較的弱い結合で結合したものを意味する。また、場合によっては、含水物や含アルコール物等の固体状態中に溶媒が取り込まれているものであってもよい。好ましい溶媒和物は水和物である。

化合物の「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的条件下で分解することによって医薬的に活性を

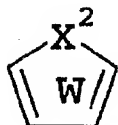
示す本発明化合物の誘導体である。本発明に係る一般式(1)における R^A で表される置換基、及び R^B で表される置換基は、プロドラッグを指向した置換基であり、 $-CO R^A$ 及び/又は $-OR^B$ は生体内で $-CO_2H$ 及び/又は $-OH$ に変換される置換基である。

5 尚、本発明における「環V」とは、式(1)中の、



(式中、 X^1 は前記と同義である。)で表される環のことであり、「環W」とは、式(1)中の、

10



(式中、 X_2 は前記と同義である。)で表される環のことである。

「カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値」は、本明細書の試験例1に記載されている方法により測定された値である。

15 「代謝酵素P450」は動物に存在するシトクロムP450を指すが、ヒト肝臓での薬物代謝における寄与の高い分子種として、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4が挙げられる。

「代謝酵素CYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値」は、本明細書の試験例4に記載されている方法により測定された値である。

20 「カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素CYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値の10倍以上」、「カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素CYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値の100倍以上」とは、上記「カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値」及び「代謝酵素CYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値」を比較して算出した倍率である。

25 「カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が $0.1 \mu M$ 以下」とは、上記「カルシウ

μ受容体拮抗作用の IC_{50} 値」が $0.1 \mu M$ 以下であることである。

「代謝酵素 CYP 2D6 の阻害作用の IC_{50} 値が $10 \mu M$ 以上」、「代謝酵素 CYP 2D6 の阻害作用の IC_{50} 値が $1 \mu M$ 以上」とは、上記「代謝酵素 CYP 2D6 の阻害作用の IC_{50} 値」がそれぞれ $10 \mu M$ 以上、 $1 \mu M$ 以上であることである。

- 5 本発明に係る一般式 (1) で表される化合物は、種々の異性体、例えば光学異性体、立体異性体、幾何異性体、互変異性体等が存在し得る。本発明の範囲にはこれら全ての異性体及びそれらの混合物が包含される。

本発明に係る一般式 (1) で示される化合物において、

- 10 R^1 は、好ましくは水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基であり、より好ましくは水酸基、メトキシ基、エトキシ基であり、特に好ましくは水酸基である。

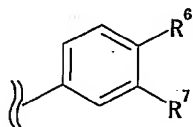
- R^2 及び R^3 は、好ましくは水素原子、水酸基、ハロゲン原子 (特に好ましくは塩素原子、フッ素原子)、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基 (特に好ましくは C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基)、ハロ C_{1-6} アルキル基 (特に好ましくはトリフルオロメチル基)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基 (特に好ましくは C_{1-4} アルコキシ基)、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に好ましくはヒドロキシ- C_{1-4} アルキル基)、 C_{1-7} アシルアミノ- C_{1-6} アルキル基 (特に好ましくは C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ- C_{1-4} アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基 (特に好ましくは C_{1-4} アルキル基)、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基 (特に好ましくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ基) またはフェニル基であるか、あるいは
- 20 R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成する。 R^2 として、より好ましくは水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基またはニトロ基であり、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル基であり、特に好ましくは C_{1-4} アルキル基である。
- 25 R^3 として好ましくは水素原子である。

X^1 は、好ましくは $-C=C-$ 又は $-C=N-$ であり、特に好ましくは $-C=C-$ であり、

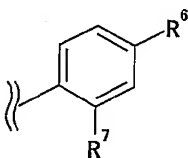
X^2 は、好ましくは $-C=C-$ であり、

Z は、好ましくは $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-O-(CH$

- 2) m_1 —、— $(CH_2)_{m_2}$ —NH—、—NH— $(CH_2)_{m_2}$ —、— $(CH_2)_{m_3}$ —N (CH_3) —、—N (CH_3) — $(CH_2)_{m_3}$ —、 C_{1-4} アルキレンまたは C_{2-4} アルケニレンであり、 m_1 、 m_2 及び m_3 は、それぞれ、好ましくは0又は1であり、
Zにおけるアルキレンは、好ましくはメチレンまたはエチレンであり、
- 5 R^4 は、好ましくは C_{1-6} アルキル基またはシクロプロピル基であり、特に好ましくはメチル基等の C_{1-4} アルキル基であり、
 R^5 は、好ましくは水素原子であり、
pは、好ましくは1であり、
Yは、好ましくは炭素原子であり、
- 10 R^6 、 R^7 及び R^8 は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子（特に好ましくは塩素原子、フッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって—CH=CH—CH=CH—を形成する。また、 R^6 と R^7 がハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基から選ばれる群よりなる基であり、且つ R^8 が水素原子である場合が特に好ましい。
- 15 R^6 及び R^7 は、



又は



の置換位置が好ましい。

- 20 本発明に係る一般式(1)で示される化合物において、nが1の場合、例えば、
 R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であり、
 R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ— C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基またはニトロ基であるか、
- 25

あるいは R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X^1 が、 $-C=C-$ または $-C=N-$ であり、

X^2 が、 $-C=C-$ であり、

Z が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、

- 5 $(CH_2)_{m2}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{m3}-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_{m3}-$ 、 C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基であり、

ここで、 $m1$ 、 $m2$ および $m3$ が、それぞれ0乃至2の整数であり、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、

R^5 が、水素原子であり、

- 10 p が、1であり、

Y が、炭素原子または窒素原子であり、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する態様が好ましく、中でも

- 15 R^1 が、水酸基または C_{1-4} アルコキシ基、特に水酸基、メトキシ基またはエトキシ基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子（特に塩素原子、フッ素原子）、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基（特に C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基）、トリフルオロメチル基、 C_{1-4} アルコキシ基（特にメトキシ基）、ヒド

- 20 ロキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基またはフェニル基であるか、あるいは R^2 及び R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X^1 及び X^2 が、 $-C=C-$ であり、

Z が $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-(C$

- 25 $H_2)_{m2}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{m3}-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_{m3}-$ 、 C_{1-4} アルキレン基（特にメチレンまたはエチレン）または C_{2-4} アルケニレン基であり、

ここで、 $m1$ 、 $m2$ および $m3$ が、0又は1であり

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基またはシクロプロピル基、特に C_{1-4} アルキル基（メチル基等）

であり、

R^5 が水素原子であり、

p が1であり、

Y が、炭素原子であり、かつ

- 5 R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子（好ましくは塩素原子、フッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成する態様が好ましい。

また、本発明に係る一般式（1）で示される化合物において、 n が1の場合、例え
10 ば、

R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）または C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基）であり、

- 15 X^1 が、 $-\text{C}=\text{C}-$ であり、

X^2 が、 $-\text{C}=\text{C}-$ であり、

Z が、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}- (\text{CH}_2)_{m1}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、メチレンまたはビニレンであり、

ここで、 $m1$ が、0または1であり、

- 20 R^4 が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

R^5 が水素原子であり、

p が1であり、

Y が、炭素原子または窒素原子であり、かつ

- 25 R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）または C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル基）であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成する態様がより好ましく、中でも、

R^1 が、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基、特に水素原子、メトキシ基またはエトキシ基であり、

R^2 及び R^3 が、同一または異なって、それぞれ水素原子または C_{1-4} アルキル基（特にメチル基）であり、

X^1 が、 $-C=C-$ であり、

X^2 が、 $-C=C-$ であり、

- 5 Z が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、メチレンまたはビニレンであり、

ここで、 $m1$ が、0 または 1 であり、

R^4 が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

R^5 が水素原子であり、

- 10 p が 1 であり、

Y が、炭素原子であり、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子（特に塩素原子、フッ素原子）、 C_{1-4} アルキル基（特にメチル基）であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する態様が好ましい。

- 15 本発明に係る一般式 (1) で示される化合物において、 n が 0 の場合、例えば、

R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル

- 20 基、フェニル基、ベンジル基、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基またはニトロ基であるか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X^1 が、 $-C=C-$ または $-C=N-$ であり、

X^2 が、 $-C=C-$ であり、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、

- 25 R^5 が水素原子であり、

p が 1 であり、

Y が、炭素原子または窒素原子であり、かつ、

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって

—CH=CH—CH=CH—を形成する態様が好ましく、中でも

R¹が、水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基、特に水酸基、メトキシ基またはエトキシ基であり、

5 R²及びR³が、同一または異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子（特に塩素原子、フッ素原子）、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基（特にC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基）、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコキシ基（特にメトキシ基）、ヒドロキシ—C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキル基、フェニル基、ジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基、C₂₋₄アルケニル基またはC₁₋₄アルコキシ—カルボニル基であるか、あるいはR²とR³が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

10 X¹が、—C=C—または—C=N—であり、

X²が、—C=C—であり、

R⁴が、C₁₋₆アルキル基またはシクロプロピル基、特にC₁₋₄アルキル基（メチル基等）であり、

R⁵が水素原子であり、

15 pが1であり、

Yが、炭素原子であり、

R⁶、R⁷及びR⁸が、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子（特に塩素原子、フッ素原子）、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基であるか、あるいは隣接するR⁶とR⁷が一緒になって—CH=CH—CH=CH—を形成する態様が好ましい。

20

また、本発明に係る一般式（1）で示される化合物において、nが0の場合、例えば、

R¹が、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）であり、

25 R²及びR³が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基（好ましくはアセチルアミノ基）、トリフルオロメチル基、C₁₋₆アルコキシ—カルボニル基（好ましくはメトキシカルボニル基）、C₁₋₆アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）、C₁₋₆アルキル基（好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基）、ヒドロキシ—C₁₋₆アルキル基（好ましくはヒドロキシメチル基）、C₂₋₆アルケニル基

(好ましくは2-メチル-1-プロペニル基)、フェニル基、ベンジル基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基(好ましくはジメチルアミノ基)またはニトロ基であるか、あるいはR²とR³が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X¹が、-C=C-または-C=N-であり、

5 X²が、-C=C-であり、

R⁴が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

R⁵が水素原子であり、

pが1であり、

Yが、炭素原子であり、かつ、

10 R⁶、R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子(好ましくはフッ素原子、塩素原子)、C₁₋₆アルキル基(好ましくはメチル基、エチル基)またはC₁₋₆アルコキシ基(好ましくはメトキシ基)であるか、あるいは隣接するR⁶とR⁷が一緒になって-CH=CH-CH=CH-を形成する態様がより好ましく、中でもR¹が、水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基(特にメトキシ基、エトキシ基)であり、

15 R²及びR³が、同一または異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子(特に塩素原子、フッ素原子)、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基(特にC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基(例えばアセチルアミノ基))、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコキシ基(特にメトキシ基)、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル基(特にヒドロキシメチル基)、C₁₋₄アルキル基(特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、プロピル基、イソブチル基)、C₂₋₄アルケニル基(特に2-メチル-1-プロペニル基)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基(特にアセチルカルボニル基)、ベンジル基またはフェニル基であるか、あるいはR²とR³が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X¹が、-C=C-または-C=N-であり、

X²が、-C=C-であり、

25 R⁴が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

R⁵が水素原子であり、

pが1であり、

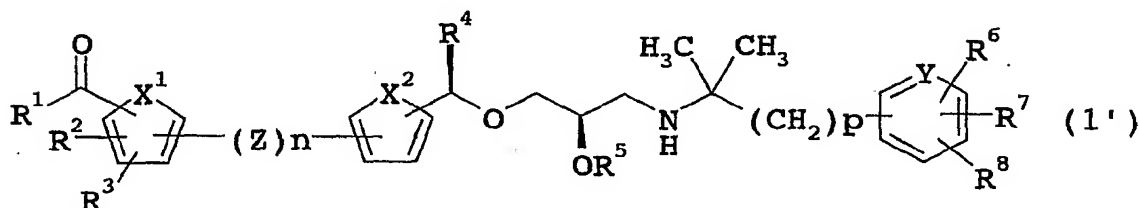
Yが、炭素原子であり、

R⁶、R⁷及びR⁸が、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子(特に塩

素原子、フッ素原子)、 C_{1-4} アルキル基(特にメチル基)または C_{1-4} アルコキシ基(特にメトキシ基)であるか、隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成する態様が好ましい。

本発明に係る一般式(1)の化合物は、下記式(1')

5



(式中、各記号は式(1)における各記号と同義である)

で表される立体配置を有するのが好ましい。

$n=0$ である場合の好適な具体例を以下に示す。尚、化合物名の前に付した数字は

10 実施例番号に対応する。

1-1

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

15 1-2

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-3

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-4

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-5

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

5 1-6

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-7

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-8

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチル-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-9

20 3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-5-カルボン酸

1-10

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3, 5-ジカルボン酸メチル

25 1-11

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-12、1-13

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-14

5 2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-15、1-16

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-17

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-5-カルボン酸

1-18

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

20 1-19

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-20

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-21

3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジメチルフェニル)

－2－メチルプロパン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビ
フェニル－4－カルボン酸

1－2 2

2'－[1－[(2R)－3－[[1－(4－メチルフェニル)－2－メチルプロパ
5 ン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－3－メチルビフェニ
ル－4－カルボン酸

1－2 3

2'－[1－[(2R)－3－[[1－(4－クロロ－3－メトキシフェニル)－2
－メチルプロパン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－3－
10 メチルビフェニル－4－カルボン酸

1－2 4

2'－[1－[(2R)－3－[[1－(4－エチルフェニル)－2－メチルプロパ
ン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－3－メチルビフェニ
ル－4－カルボン酸

15 1－2 5

2'－[1－[(2R)－3－[[1－(4－クロロ－2, 5－ジフルオロフェニル)
－2－メチルプロパン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－
3－メチルビフェニル－4－カルボン酸

1－2 6

20 2'－[1－[(2R)－3－[[1－(ナフタレン－2－イル)－2－メチルプロ
パン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－3－メトキシビフ
ェニル－4－カルボン酸

1－2 7

2'－[1－[(2R)－3－[[1－(ナフタレン－2－イル)－2－メチルプロ
25 パン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－2－メトキシビフ
ェニル－4－カルボン酸

1－2 8

2'－[1－[(2R)－3－[[1－(ナフタレン－2－イル)－2－メチルプロ
パン－2－イル]アミノ]－2－ヒドロキシプロポキシ]エチル]－3－(トリフルオ

ロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

1-29

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3

5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

1-30

3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸

10 1-31

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

1-32

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソプロピル ビフェニル-4-カルボン酸

1-33

20 3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸

1-34

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸

1-35

2-クロロ-6-[2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニル] ピリジン-3-カルボン酸

1-36

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸

5 1-37

2, 3-ジメチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸

1-38

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸

1-39

15 2-クロロ-6-[2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニル] ピリジン-3-カルボン酸

1-40

20 3, 5-ジメチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸

1-41

2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - m-テルフェニル-4'-カルボン酸

25 1-42

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2, 3-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸

1-43

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3,
 5-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸

1-44

5 4- (ヒドロキシメチル) - 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-
 2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]
 エチル] ビフェニル-3-カルボン酸

1-45

10 3-イソブチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル)
 - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビ
 フェニル-4-カルボン酸

1-46

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
 イソブチルビフェニル-4-カルボン酸

1-47

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 4-
 (ヒドロキシメチル) ビフェニル-3-カルボン酸

20 1-48

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
 (2-メチル-1-プロペニル) ビフェニル-4-カルボン酸

1-49

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロ
 パン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ヒドロキシビ
 フェニル-4-カルボン酸

1-50

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-

ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸

1-51

3-エチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-52

2'-[1-[(2R)-3-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸

1-53

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-(1-メチルプロピル)ビフェニル-4-カルボン酸

15 1-54

2-メチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-55

20 3-メチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-56

25 4-フルオロ-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-3-カルボン酸

1-57

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー2-メチルビ

フェニル-4-カルボン酸

1-58

6-フルオロ-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフ

5 エニル-3-カルボン酸

1-59

3-フルオロ-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフ

エニル-4-カルボン酸

10 1-60

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-61

15 2'-[1-[(2R)-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-62

20 2-フルオロ-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-63

25 2'-[(シクロプロピル)[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]メチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-64

2'-[(シクロプロピル)[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]メチル]-3-フルオロビフェニル-4-カルボン酸

1-65

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 2 -
フルオロビフェニル-4-カルボン酸

5 1-66

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 2 -
メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-67

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 -メチル
プロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2 -フルオロ
ビフェニル-4-カルボン酸

1-68

15 3-クロロ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-4-カルボン酸

1-69

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -メチルプロ
パン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ニトロビフェ
ニル-4-カルボン酸

1-70

3-アミノ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-4-カルボン酸

25 1-71

3 - (アセチルアミノ) - 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-
-イル) - 2 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] ビフェニル-4-カルボン酸

1-72

3-クロロ-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-73

5 2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-74

10 2,3-ジヒドロ-5-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ベンゾフラン-7-カルボン酸

1-75

15 2,6-ジメチル-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-76

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-2,6-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸

20 1-77

3-(ジメチルアミノ)-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸

1-78

25 2,3-ジヒドロ-5-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ベンゾフラン-7-カルボン酸

1-79

3-ベンジル-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチル

フェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ]
エチル] ビフェニル-4-カルボン酸

1-80

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
5 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
メトキシビフェニル-4-カルボン酸

1-81

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
10 メトキシビフェニル-4-カルボン酸

1-82

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
メトキシビフェニル-4-カルボン酸

15 1-83

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-
メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-84

20 2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2-
メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-85

4-メチル-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-
25 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-3-カルボン酸

1-86

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 4-

メチルビフェニル-3-カルボン酸

1-87

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビ

5 フェニル-4-カルボン酸

1-89

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 2-メチ
ルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチル

ビフェニル-4-カルボン酸

10 1-90

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフ
ェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-91

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-92

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフ
ェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-93

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (5-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-94

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] -
3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-95

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-メチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

5 1-96

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-97

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-98

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸

1-99

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸

1-100

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸

25 1-101

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸

1-102

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-モルホリノビフェニル-4-カルボン酸

1-103

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(トリフルオロメトキシ) ビフェニル-4-カルボン酸

1-104

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-トリフルオロメチル-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

1-106

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(ヒドロキシメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

1-107

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-カルボキシルビフェニル-4-カルボン酸

20 n=1である場合の好適な具体例を以下に示す。

2-1

4 - [2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安息香酸

25 2-2

4 - [2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] - 3-メトキシ安息香酸

2-3

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安
息香酸メチル

2-4

5 4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安
息香酸

2-5

10 4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (キノリン-3-イル) -2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安
息香酸

2-6

15 4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
ェノキシ] 安息香酸

2-7

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
ェノキシ] 安息香酸

20 2-8

3- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
ェノキシ] 安息香酸

2-9

25 4- [2- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-
メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニル]
ビニル] 安息香酸

2-10

3- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル

プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニルチオ]
安息香酸

2-11

4- [2- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェ
5 ニル) -2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチ
ル] フェニル] ビニル] 安息香酸

2-12

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
10 エノキシ] -3, 5-ジメチル安息香酸

2-13

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] -3, 5-ジメチル安息香酸

15 2-14

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ベンジル] 安息
香酸

2-15

3- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル
20 プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ベンジル] 安息
香酸

2-16

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル
25 プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニルチオ]
安息香酸

2-17

4- [2- [1- [(2R) -3- [[1- (ナフタレン-2-イル) -2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニルスルフ

イニル] 安息香酸

2-18

4-[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルスルホ

5 ニル] 安息香酸

2-19

4-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルアミノ]
メチル] 安息香酸

10 2-20

2-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル] 安息香酸

2-21

15 3-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル] 安息香酸

2-22

4-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
20 プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル] 安息香酸

2-23

3-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ
25 エノキシ]メチル] 安息香酸

2-24

4-[[2-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ
エノキシ]メチル] 安息香酸

2-25

3-フルオロ-4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メチル]安息香酸

5 2-26

4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メチル]-3-メチル安息香酸

2-27

10 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3,5-ジメトキシ安息香酸

2-28

15 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-ニトロ安息香酸

2-29

20 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-2-ニトロ安息香酸

2-30

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-クロロ安息香酸

25 2-31

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-2-クロロ安息香酸

2-32

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 2-トリフルオロメチル安息香酸

2-33

5 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 3-トリフルオロメチル安息香酸

2-34

10 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 3-フルオロ安息香酸

2-35

15 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] 安息香酸

2-36

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 5-メチル安息香酸

20 本発明化合物を医薬品として用いる場合の形態としては、化合物それ自体(遊離体)、
化合物の塩、化合物の溶媒和物又は化合物のプロドラッグ体があるが、好ましい形態
は、遊離体、化合物の塩又は化合物の溶媒和物であり、特に好ましくは化合物の塩で
ある。

25 本発明化合物はプロドラッグの形態でも用いることができる。その場合、例えば一
般式(1)で表される化合物の R^1 が水酸基である化合物を、 R^1 が R^A 、即ち、 C_{1-6}
アルキル-OC(=O)-O- C_{1-4} アルキレン-O-、 C_{3-6} シクロアルキル-OC(=O)-O- C_{1-4} アルキレン-O-またはOH-NH-に変換した化合物、及び/又は R^5
 R^5 が水素原子である化合物を R^5 が R^B 、即ち、カルボキシル基で置換されてもよい C_{1-7}
アシル基に変換した化合物がプロドラッグとして用いられる。

本発明化合物を有効成分として含有する骨粗鬆症治療薬は、他の骨粗鬆症治療薬と併用することができる。他の骨粗鬆症治療薬としては、例えば、カルシウム剤（乳酸カルシウム(Calcium Lactate)、グルコン酸カルシウム(Calcium Gluconate)、L-アスパラギン酸カルシウム(Calcium Aspartate)、塩化カルシウム(Calcium Chloride)、

5 リン酸水素カルシウム(Calcium Hydrogen Phosphate)等が挙げられる。)、ビタミンD製剤（アルファカルシドール(Alfacalcidol)、カルシトリオール(Calcitriol)、マキサカルシトール(Maxacalcitol)、ファレカルシトリオール(Falecalcitriol)等が挙げられる。)、ビタミンK製剤（メナテトレノン(Menatetrenone)等が挙げられる。)、女性ホルモン製剤（エストラジオール(Estradiol)、エストリオール(Estriol)等が挙げられる。)、エストロゲンアンタゴニスト製剤（ラロキシフェン(Raloxifen)等が挙げられる。)、蛋白同化ステロイド製剤、副甲状腺ホルモン製剤（テリパラチド

10 (Teriparatide)、PTH(1-84)等が挙げられる。)、カルシトニン製剤（エルカトニン(Elcatonin)、サケカルシトニン(Calcitonin salmon)等が挙げられる。)、ビスホスホネート製剤（アレンドロン酸ナトリウム水和物(Alendronate sodium hydrate)、

15 リセドロン酸ナトリウム水和物(Sodium risedronate hydrate)、エチドロン酸二ナトリウム(Etidronate disodium)、パミドロン酸二ナトリウム(Pamidronate disodium)、インカドロン酸二ナトリウム(Incadronate didodium)等が挙げられる。)、イプリフラボン製剤（イプリフラボン(Ipriflavone)）、その他骨粗鬆症治療剤、例えばラネル酸ストロンチウム(Strontium Ranelate)、WNT阻害剤、PPAR γ アゴニスト、オス

20 テオポンチン(Osteopontin)、スタチン製剤(Statin preparation)、RANK/RANKL阻害剤、Src阻害剤、Pyk2阻害剤、オステオプロテジェリン(Osteoprotegerin)などが挙げられる。本発明化合物および他の骨粗鬆症治療薬を含有する骨粗鬆症治療薬は、骨粗鬆症患者に有効量投与することができる。

カルシウム受容体拮抗薬は、そのカルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素P450、特にCYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値の10倍以上であるのが好ましく、100倍以上であるのがより好ましい。

25

また、カルシウム受容体拮抗薬は、そのカルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が0.1 μ M以下であり、かつ代謝酵素P450、特にCYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値が1 μ M以上である場合が好ましく、カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が0.1

μM 以下であり、かつ代謝酵素 P 4 5 0、特に CYP 2 D 6 の阻害作用の IC_{50} 値が $10\text{ }\mu\text{M}$ 以上である場合がより好ましい。

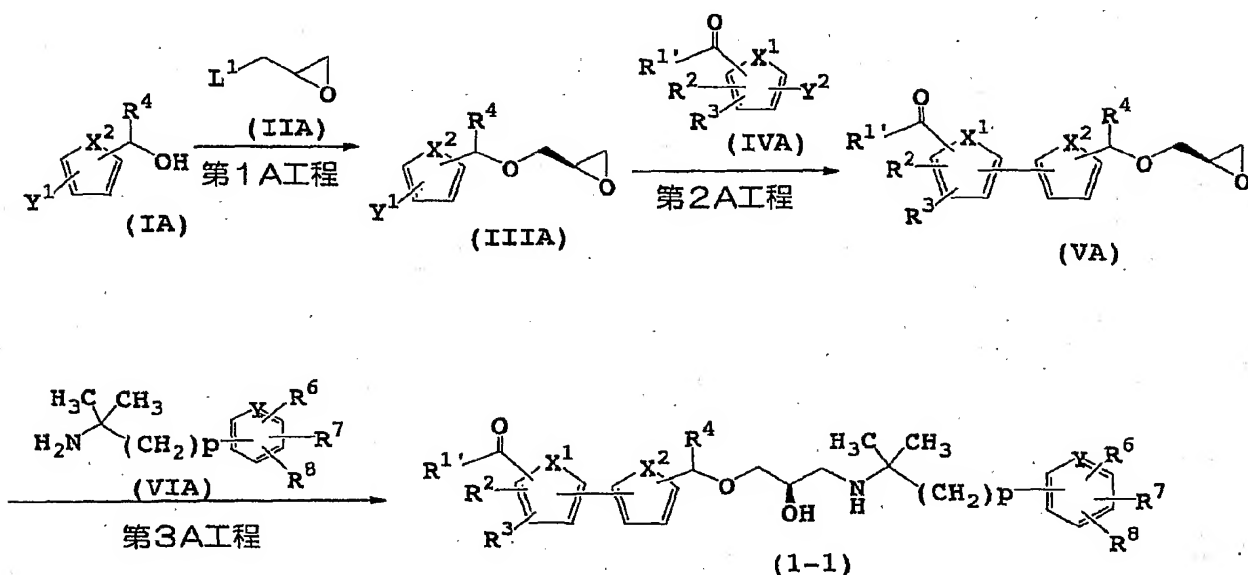
次に、本発明に係る一般式 (1) で示される化合物の製造方法を具体的に説明する。しかしながら本発明はこれらの製造方法に限定されるものでないことは勿論である。

- 5 本発明化合物を構築するに際し、構築順序は適宜行い易い部位から行えばよい。また、各工程において、反応性官能基がある場合は適宜保護、脱保護を行えばよく、反応の進行を促進するために、例示した試薬以外の試薬を適宜用いることができる。

各工程で得られる化合物は全て常法で単離および精製することができるが、場合によっては、単離精製せず次の工程に進むことができる。

- 10 以下に、 n が 0 の場合と 1 の場合に分けて化合物 (1) の製造方法を説明する。

< $n = 0$ の場合の製造方法 >



(式中、 $R^{1'}$ は C_{1-6} アルコキシ基を表し、 Y^1 及び Y^2 はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子 (前記と同義) 又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表し、 L^1 は脱離基、例えばハロゲン原子 (前記と同義) 又は3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基若しくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基を表し、その他の各記号はそれぞれ前記と同義である。)

- 20 第1A工程

- 化合物 (I A) を、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水等あるいはこれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、0℃乃至室温で化合物 (I I A) と反応させることにより、化合物 (I I I A) が得られる。
- 5 この場合、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等の硫酸水素アルキルアンモニウムを加えることができる。

用いる試薬や脱離基の選択により、立体選択的な反応が行える。

- 10 例えば、化合物 (I A) を、N, N-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、(R)-グリシジルメシレートと反応させることにより、化合物 (I I I A) が得られる。

第2 A工程

- この工程は、化合物 (I I I A) 又は (I V A) から鈴木カップリングにより化合物 (V A) を得る工程である。
- 15

- 化合物 (I V A) を、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒中、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン塩化パラジウム (II) および酢酸カリウム等の塩基を用いて、ビスピナコレートジボロンと反応させて、化合物 (I V A) のボロン酸エステルを得、これをトルエン、エタノール、ベンゼン、アセトン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、水等あるいはこれらの混合溶媒中、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン塩化パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒と、炭酸ナトリウム、リン酸三カリウム (K_3PO_4)、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基を用いて、化合物 (I I I A) と反応させることにより、化合物 (V A) が得られる。
- 20
- 25

あるいは、第1 A工程で得られる化合物 (I I I A) を、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒中、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン塩化パラジウム (II)、テトラキス (トリフ

- エニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒、酢酸カリウムおよびビスピナコレートジボロンと反応させて化合物 (I I I A) のボロン酸エステルを得、これを、トルエン、エタノール、ベンゼン、アセトン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、
- 5 水等あるいはこれらの混合溶媒中、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン塩化パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒及び炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム等の塩基を用いて、化合物 (I V A) と反応させることにより、化合物 (V A) が得られる。

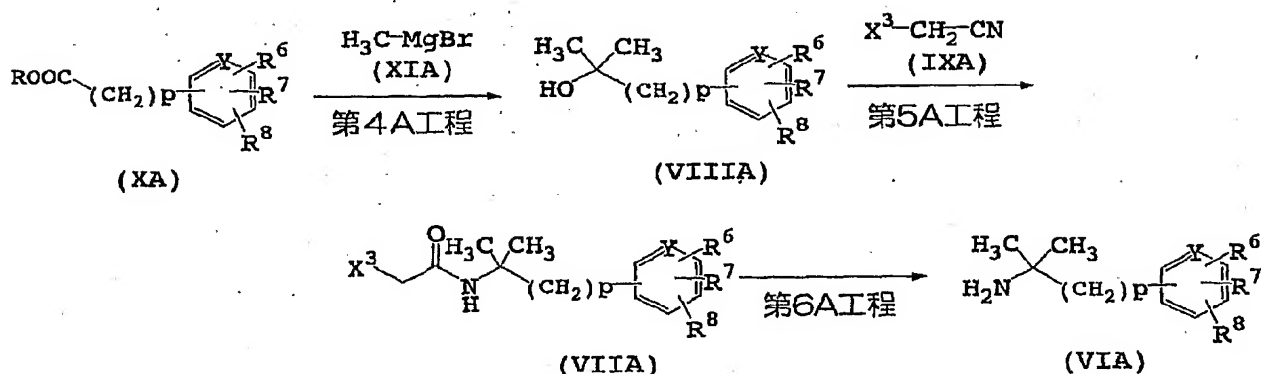
10 第3A工程

- 第2A工程で得られる化合物 (V A) と化合物 (V I A) を、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン等あるいはこれらの混合溶媒中、室温～還流温度で反応させることにより、化合物 (1-1) が得られる。この場合、過塩素酸リチウム
- 15 等の過塩素酸アルカリを加えることが好ましい。

化合物 (1-1) を常法にて加水分解することにより、 R^1 (C_{1-6} アルコキシ基) を水酸基に変換することができる。

第3A工程で用いる化合物 (V I A) は種々の方法により、調製することができる。以下、化合物 (V I A) の調製方法について説明する。

20 化合物 (V I A) の調製方法1



(式中、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子 (前記と同義) を表し、 R は、アルキル基 (好ましくはメチル基、エチル基) を表し、その他の各記号はそれぞれ前記と同義

である。)

第4A工程

化合物(XA)をテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中、化合物(XIA)と反応させると、化合物(VIIIA)が得られる。

5 第5A工程

この工程は、化合物(VIIIA)からリッター反応により化合物(VIIA)を得る工程であり、第4A工程で得られる化合物(VIIIA)を化合物(IXA)及び酢酸中で、硫酸を加えて反応させると、化合物(VIIA)が得られる。

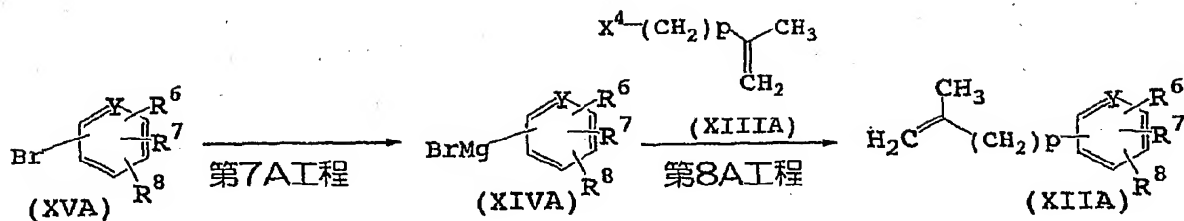
第6A工程

10 第5A工程で得られる化合物(VIIA)において、 X^3 がハロゲン原子である場合には、ハロアセチル基を除去する際に通常使用する条件で当該工程を行えばよく、例えば、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸等あるいはこれらの混合溶媒中、チオウレアを用いて加熱下で反応させることによって、化合物(VIA)が得られる。

15 また、 X^3 が水素原子である化合物(VIIA)の場合には、アセチル基を除去する際に通常使用する条件で当該工程を行えばよく、例えば、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチレングリコール等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基を用いて加熱下で反応させることによって、化合物(VIA)が得

20 られる。

化合物(VIA)の調製方法2



(式中、 X^4 はハロゲン原子(前記と同義)を表し、その他の各記号はそれぞれ前記と同義である。)

25 第7A工程

化合物(XVA)をテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中、マグネシウムと

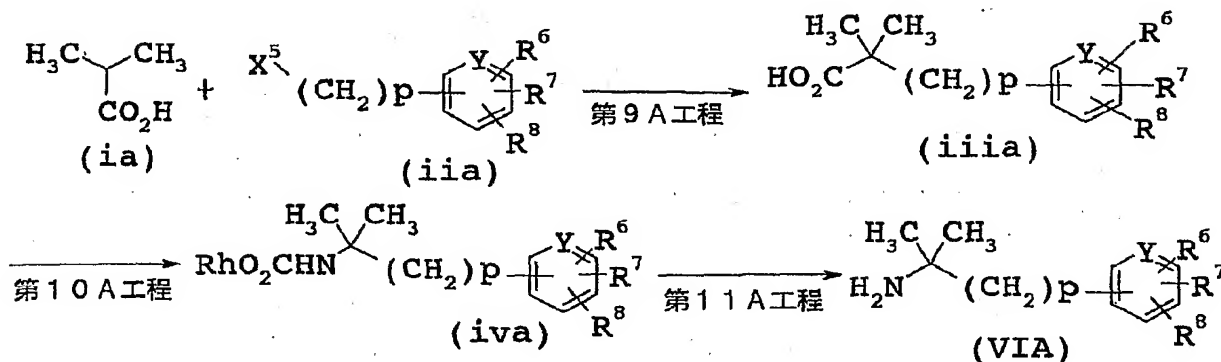
反応させることにより、化合物 (X I V A) が得られる。

第 8 A 工程

第 7 A 工程で得られる化合物 (X I V A) をテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中、必要に応じてヨウ化銅を触媒として用いて、化合物 (X I I I A) と反応させると、化合物 (X I I A) が得られる。

第 8 A 工程で得られる化合物 (X I I A) は第 5 A 工程と同様な反応に付すことにより化合物 (V I I A) が得られ、これを第 6 A 工程と同様な反応に付すことにより化合物 (V I A) が得られる。

化合物 (V I A) の調製方法 3



10

(式中、 X^5 はハロゲン原子 (前記と同義) を表し、 $\text{RhO}_2\text{C}-$ はベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアミノ基の保護基を表し、その他の各記号はそれぞれ前記と同義である。)

第 9 A 工程

15 化合物 (i a) を、テトラヒドロフラン、n-ヘキサン等の溶媒中、n-ブチルリチウム等の塩基及びヘキサメチルホスホラミド存在下、化合物 (i i a) と反応させると、化合物 (i i i a) が得られる。

第 10 A 工程

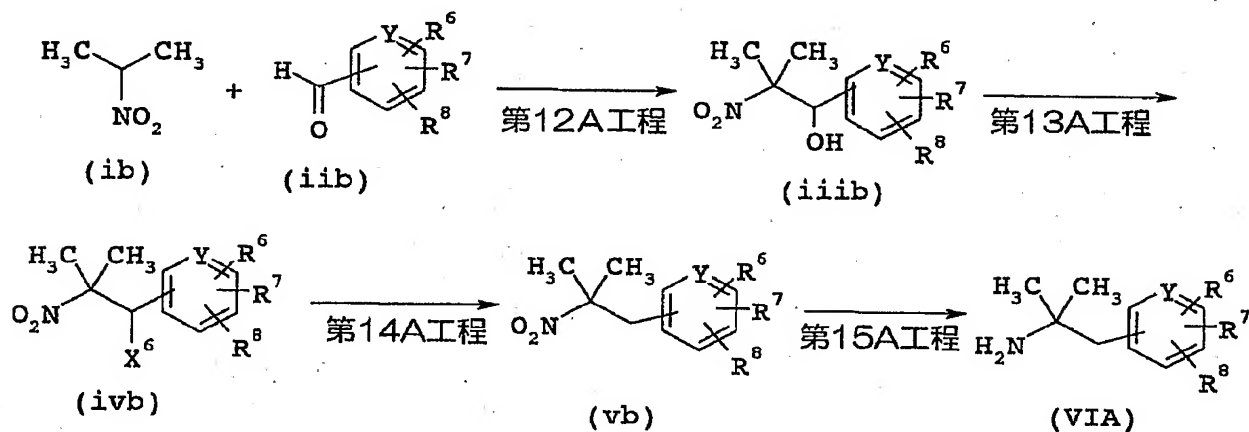
20 この工程は第 9 A 工程で得られる化合物 (i i i a) から、クルチウス転位により化合物 (i v a) を得る工程である。化合物 (i i i a) を水、アセトン、メチルエチルケトン等あるいはこれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下でクロロ炭酸エチル等のハロゲン化炭酸アルキルと反応させる。次いで、アジ化ナトリウムを反応させて得られた化合物を、加熱下で転

位させ、次いで式： $Rh-OH$ （式中、 Rh はベンジル基、 $tert$ -ブチル基等を表す。）で表されるアルコールと反応させることにより、化合物（ iva ）が得られる。

第11A工程

この工程は、第10A工程で得られる化合物（ iva ）の $-CO_2Rh$ （式中、 $-CO_2Rh$ は前記と同義）を脱離する工程であり、アミノ基が $-CO_2Rh$ で保護されている化合物を脱保護する際に通常用いられる方法で行えばよい。例えば、 $-CO_2Rh$ がベンジルオキシカルボニル基の場合、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒を用い、化合物（ iva ）を水素添加反応に付すことによって化合物（ VIA ）が得られる。また、例えば $-CO_2Rh$ が $tert$ -ブトキシカルボニル基の場合、水、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸等あるいはこれらの混合溶媒中、塩化水素、硫酸、臭化水素等の酸を用いて反応させることによって、化合物（ VIA ）が得られる。

15 化合物（ VIA ）の調製方法4（ $p=1$ ）



（式中、 X^6 はハロゲン原子（前記と同義）を表し、その他の記号はそれぞれ前記と同義である。）

第12A工程

20 化合物（ iib ）をテトラヒドロフラン、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等のテトラアルキルアンモニウムハライド及び $tert$ -ブチルジメチルクロシラン等のトリアルキ

ルハロゲン化シラン存在下で化合物 (i b) と反応させると、化合物 (i i i b) が得られる。

第 1 3 A 工程

- 5 第 1 2 A 工程で得られる化合物 (i i i b) を塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤を用いてハロゲン化を行うと、化合物 (i v b) が得られる。この反応では用いるハロゲン化剤それ自体を溶媒として用いてもよいし、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の溶媒を用いてもよい。

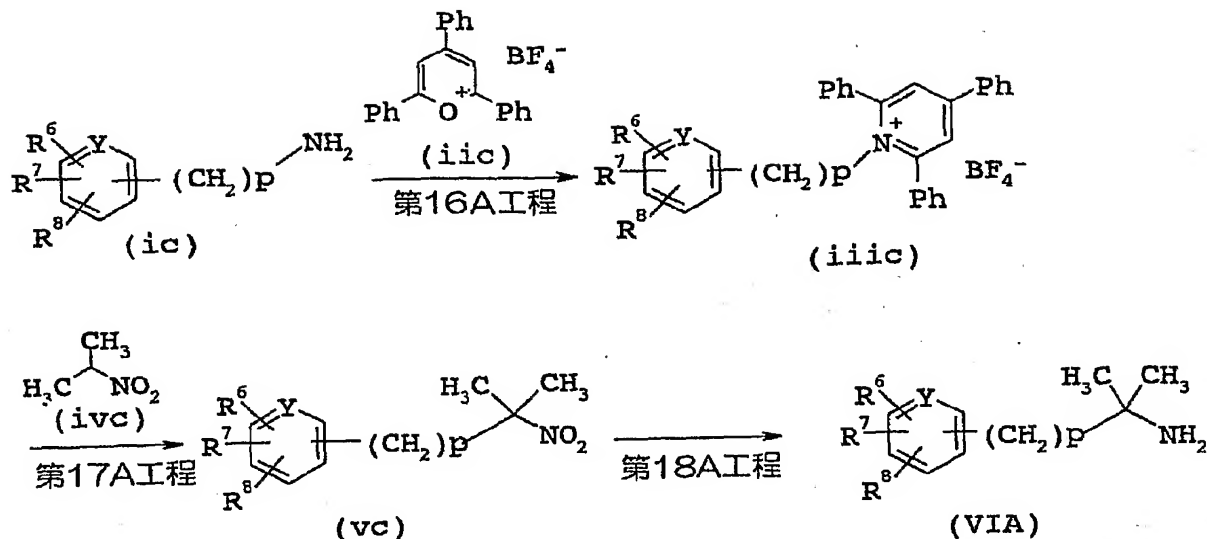
第 1 4 A 工程

- 10 第 1 3 A 工程で得られる化合物 (i v b) をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素等の触媒存在下で水素添加反応を行なうと、化合物 (v b) が得られる。この反応では、若干圧力をかけることが好ましい。

15 第 1 5 A 工程

- 第 1 4 A 工程で得られる化合物 (v b) をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、水等の溶媒中、ラネーニッケル、酸化白金、パラジウム炭素等の触媒を用いて水素添加反応を行うことによって、化合物 (V I A) が得られる。この反応では、若干圧力をかけることが
20 好ましい。また、化合物 (V I A) は上記溶媒中、鉄、塩化スズ等による還元反応によっても得られる。

化合物 (V I A) の調製方法 5



(式中、Phはフェニル基を示し、その他の記号はそれぞれ前記と同義である。)

第16A工程

化合物 (ic) を、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、アセトン、水、塩化メチレン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド等あるいはこれらの混合溶媒中、室温～還流温度で化合物 (iic) と反応させることにより、化合物 (iic) が得られる。

第17A工程

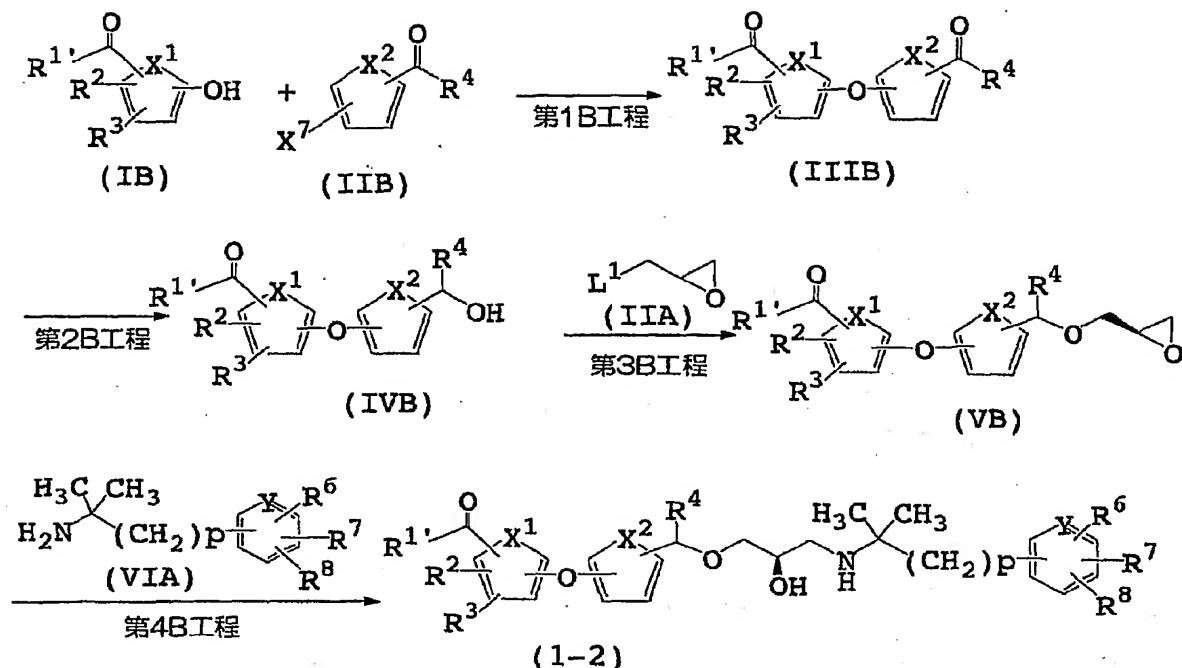
化合物 (ivc) を、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等あるいはこれらは混合溶媒中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウムなどの存在下、第16A工程で得られる化合物 (iic) と反応させることにより、化合物 (vc) が得られる。

第18A工程

第17A工程で得られる化合物 (vc) を第15A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (VIA) が得られる。

<nが1の場合の製造方法>

Zが-O-である場合



(式中、X⁷はハロゲン原子(前記と同義)を表し、その他の記号はそれぞれ前記と同義である。)

第1B工程

- 5 N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどあるいはこれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、化合物(I B)と化合物(I I B)を室温～還流温度で反応させることにより、化合物(I I I B)が得られる。

第2B工程

- 10 イソプロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、メタノールなどあるいはこれらの混合溶媒中、第1B工程で得られる化合物(I I I B)を、-10℃乃至室温で、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤により還元することによって、化合物(I V B)が得られる。また、化合物(I I I B)を、B-クロロジイソピノカンフェイルボラン、(S)-5, 5-ジフェニルー
- 15 2-メチルー3, 4-プロパノール, 3, 2-オキサザボロリジン等の不斉還元剤を用いた還元反応や、ジクロロ[(S)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル][(S)-1, 1'-ビス(p-メトキシフェニル)-2-イソプロピルエタン-1, 2-ジアミン]ルテニウム(II)等のルテニウム錯体及びカリウム

—tert—ブトキシドを用いた不斉水素化反応に付すことにより、立体選択的に反応が進行し、化合物(IVB)のR体が得られる。

第3B工程

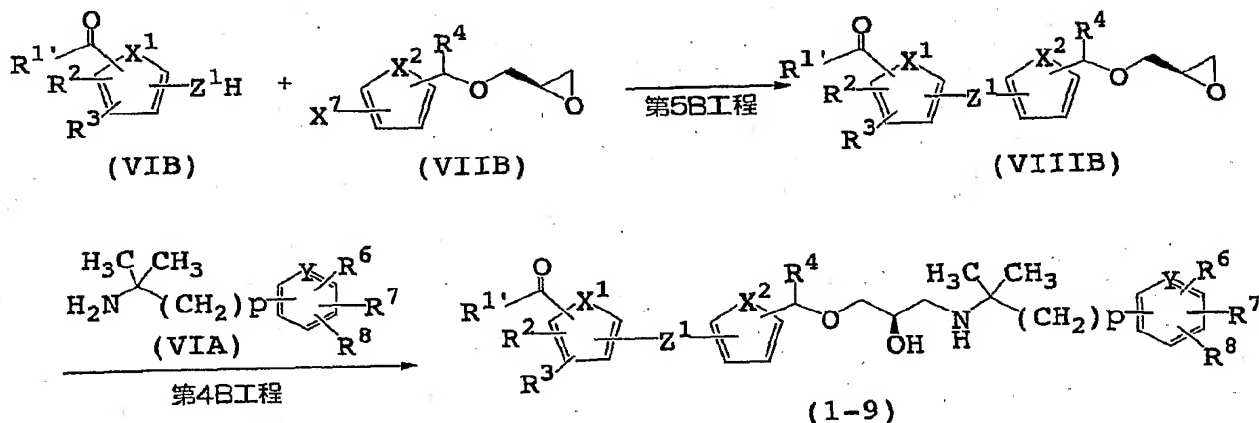
第2B工程で得られる化合物(IVB)と化合物(IIA)を、第1A工程と同様な反応に付すことにより、化合物(VB)が得られる。

第4B工程

第3B工程で得られる化合物(VB)と化合物(VIA)を、第3A工程と同様な反応に付すことにより、化合物(1-2)が得られる。

化合物(1-2)を常法にて加水分解することにより、R' (C₁₋₆ アルコキシ基)を水酸基に変換することができる。例えば、メタノール—テトラヒドロフラン—水の混合溶媒中、水酸化ナトリウムを用いて化合物(1-2)を加水分解する。

ZがC₂₋₄アルケニレン基である場合



(式中、Z¹はC₂₋₄アルケニレン基(ZにおけるC₂₋₄アルケニレン基と同義)であり、X⁷はハロゲン原子(前記と同義)であり、その他の記号は前記と同義である。)

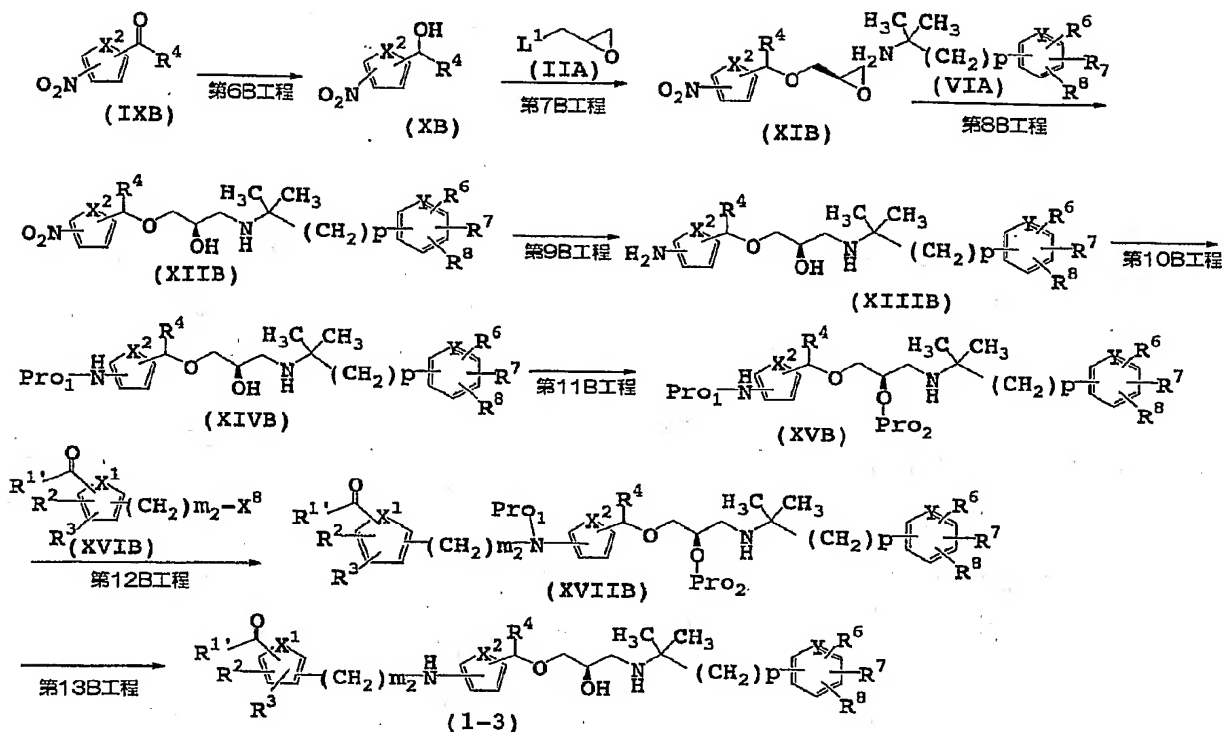
第5B工程

アセトニトリル、N, N—ジメチルホルムアミド、トルエン等あるいはこれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基及び、トリ(オ—トリル)ホスフィン又はトリフェニルホスフィン存在下、ジアセトキシパラジウム、ジクロロパラジウム等のパラジウム触媒を用いて、化合物(VIIB)と化合物(VIIIB)を室温～還流温度で反応させることにより、化合物(VIIIB)が得られる。

第5B工程で得られる化合物(VIIIB)を第4B工程と同様な工程に付すこと

により、ZがC₂₋₄アルケニレン基である化合物(1-9)が得られる。

Zが-(CH₂)_{m2}-NH-である場合



(式中、Pro₁はアミノ保護基(例えば、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基など)を示し、Pro₂は水酸基の保護基(例えば、アセチル基、ベンゾイル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基など)を示し、X⁸はハロゲン原子(前記と同義)を示し、その他の記号は前記と同義である。)

第6B工程

メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどあるいはこれらの混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを用いて、化合物(IXB)を反応させることにより、化合物(XB)が得られる。

第7B工程

第6B工程で得られる化合物(XB)と化合物(IIA)を、第1A工程と同様な反応に付すことにより、化合物(XIB)が得られる。

第8B工程

第7B工程で得られる化合物(XIB)と化合物(VIA)を、第3A工程と同様な反応に付すことにより、化合物(XIIB)が得られる。

第 9 B 工程

テトラヒドロフラン、エタノール、水、メタノール等あるいはこれらの混合溶媒中、鉄および塩化アンモニウムを用いて化合物 (X I I B) を反応させることにより、化合物 (X I I I B) が得られる。

5 第 1 0 B 工程

第 9 B 工程で得られる化合物 (X I I I B) のアミノ基を常法にて保護することにより、化合物 (X I V B) が得られる。例えば、アミノ基をトリフルオロアセチル基で保護する場合、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等あるいはこれらの混合溶媒中、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、トリフルオロ酢酸無水物 (Trifluoroacetic anhydride) と反応させる。

第 1 1 B 工程

第 1 0 B 工程で得られる化合物 (X I V B) の水酸基を常法にて保護することにより、化合物 (X V B) が得られる。例えば、水酸基をアセチル基で保護する場合、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等あるいはこれらの混合溶媒中、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、無水酢酸と反応させる。

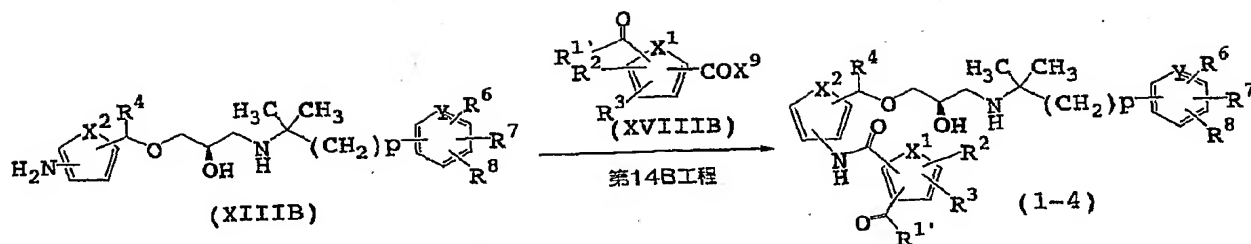
第 1 2 B 工程

N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、第 1 1 B 工程で得られる化合物 (X V B) と化合物 (X V I B) を反応させることにより、化合物 (X V I I B) が得られる。

第 1 3 B 工程

第 1 2 B 工程で得られる化合物 (X V I I B) を常法にて脱保護することにより、化合物 (1-3) が得られる。例えば、アミノ基がトリフルオロアセチル基で保護され、水酸基がアセチル基で保護されている場合、テトラヒドロフラン-メタノール中、水酸化ナトリウム存在下で反応させる。

Z が -CONH- である場合



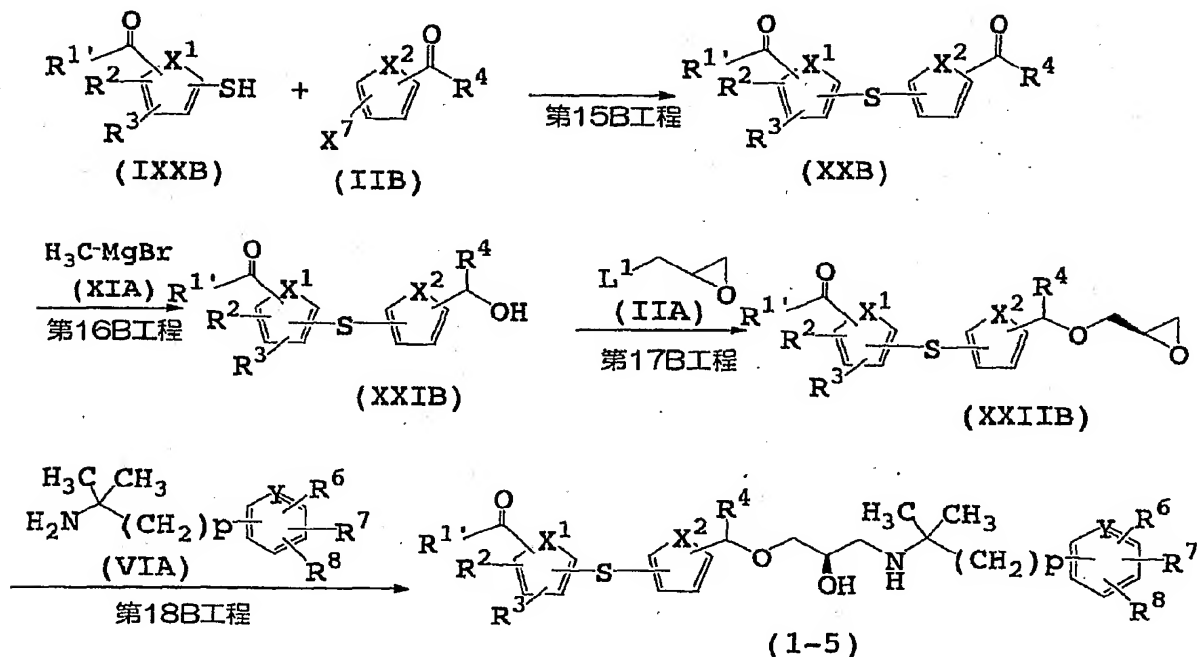
(式中、X⁹はハロゲン原子(前記と同義)を示し、その他の記号は前記と同義である。)

第14B工程

第9B工程で得られる化合物(XIIIB)を、クロロホルム、塩化メチレン、テ
5 トラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、あるいはこれらの混合溶媒中、ピリジン、
トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、化合物
(XVIIIB)と反応させることにより、化合物(1-4)が得られる。

化合物(1-4)を常法にて加水分解することにより、R^{1'}(C₁₋₆アルコキシ基)
を水酸基に変換することができる。例えば、メタノール-テトラヒドロフラン-水の
10 混合溶媒中、水酸化ナトリウムを用いて化合物(1-4)を加水分解する。

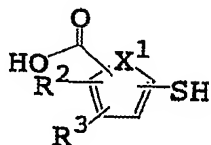
Zが-Sである場合



(式中、各記号は前記と同義である。)

第15B工程

化合物 (I X X B) と化合物 (I I B) を、第 1 B 工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (X X B) が得られる。原料として、式



(式中、各記号は前記と同義である。)

- 5 で表わされる化合物を用いる場合、予め CO_2H 基を COR^1 基に変換して化合物 (I X X B) を調製する。例えば、メタノール、エタノール等の C_{1-6} アルコール中、濃硫酸を用いて変換することができる。

第 1 6 B 工程

- 10 第 1 5 B 工程で得られる化合物 (X X B) と化合物 (X I A) を、第 4 A 工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (X X I B) が得られる。

第 1 7 B 工程

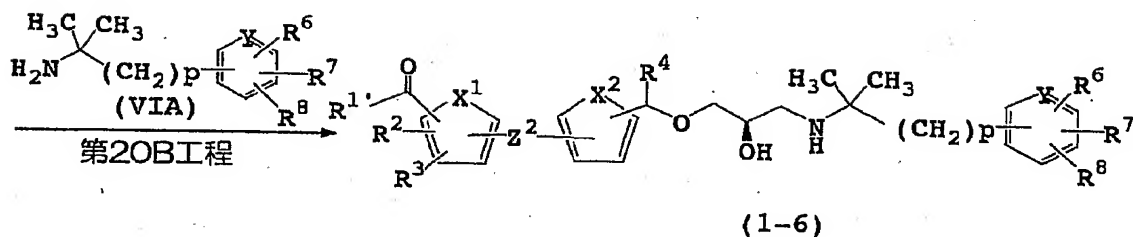
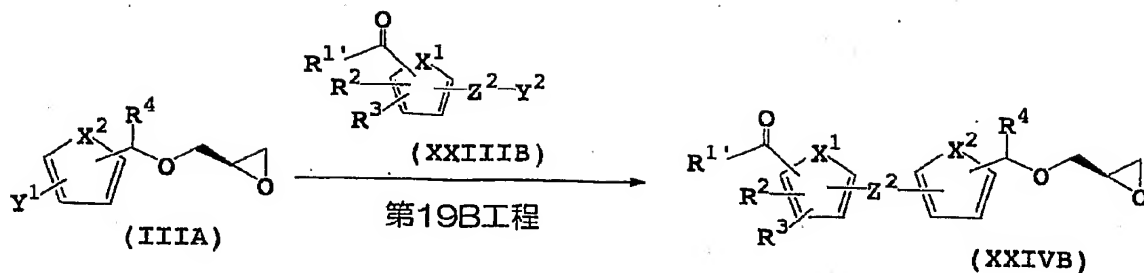
第 1 6 B 工程で得られる化合物 (X X I B) と化合物 (I I A) を、第 1 A 工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (X X I I B) が得られる。

第 1 8 B 工程

- 15 第 1 7 B 工程で得られる化合物 (X X I I B) と化合物 (V I A) を、第 3 A 工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (1-5) が得られる。

化合物 (1-5) を常法にて加水分解することにより、 R^1 (C_{1-6} アルコキシ基) を水酸基に変換することができる。例えば、テトラヒドロフラン、メタノールなどあるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム存在下で加水分解する。

- 20 Z が C_{1-4} アルキレン基である場合



(式中、 Z^2 は C_{1-4} アルキレン基 (Z における C_{1-4} アルキレン基と同義) であり、各記号は前記と同義である。)

第19B工程

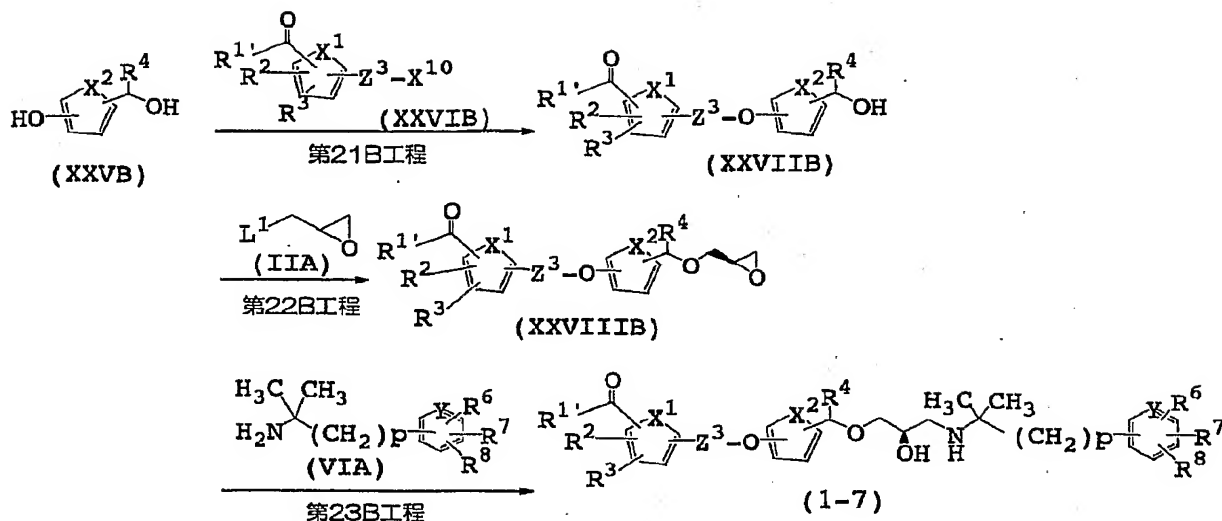
- 5 化合物 (IIIA) を化合物 (XXIIIB) と、第2A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (XXIVB) が得られる。

第20B工程

第19B工程で得られる化合物 (XXIVB) を化合物 (VIA) と、第3A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (1-6) が得られる。

- 10 化合物 (1-6) を常法にて加水分解することにより、 R^1 (C_{1-6} アルコキシ基) を水酸基に変換することができる。例えば、化合物 (1-6) を、テトラヒドロフラン、メタノール等あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム存在下で加水分解する。

Z が $-(CH_2)_{m1}-O-$ である場合 1



(式中、 Z^3 は $-(CH_2)_m-$ (ここでいう m は、 Z における m と同義) であり、 X^{10} はハロゲン原子 (前記と同義) であり、その他の記号は前記と同義である。)

第21B工程

- 5 N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル等あるいはこれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、化合物 (XXVB) を化合物 (XXVIB) と反応させることにより、化合物 (XXVIIIB) が得られる。

10 第22B工程

第21B工程で得られる化合物 (XXVIIIB) を化合物 (IIA) と、第1A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (XXVIIIB) が得られる。

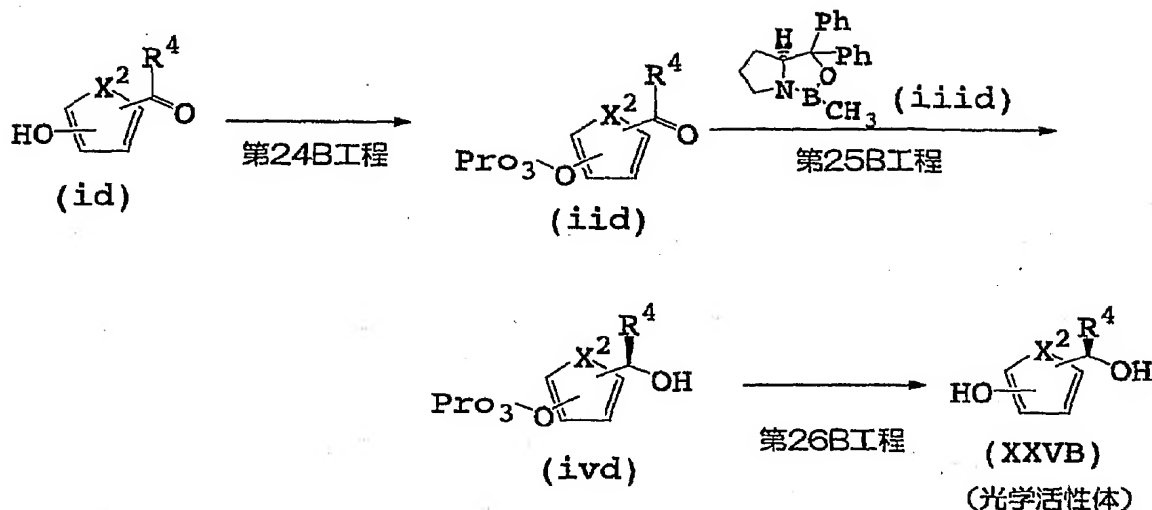
第23B工程

- 15 第22B工程で得られる化合物 (XXVIIIB) を化合物 (VIA) と、第3A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (1-7) が得られる。

化合物 (1-7) を常法にて加水分解することにより、 R^1 (C_{1-6} アルコキシ基) を水酸基に変換することができる。例えば、化合物 (1-7) を、テトラヒドロフラン、メタノール等あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム存在下で加水分解する。

- 20 光学活性な化合物 (XXVB) を用いることもでき、光学活性な化合物 (XXVB)

は、以下のような方法にて製造することができる。



(式中、Pro₃はPro₂と同義であり、その他の記号は前記と同義である。)

第24B工程

- 5 化合物 (id) を、常法にて水酸基を保護することにより、化合物 (iid) が得られる。例えば、水酸基をベンジル基で保護する場合、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、ベンジルハライド (例えば、ベンジルブロマイド) と反応させる。

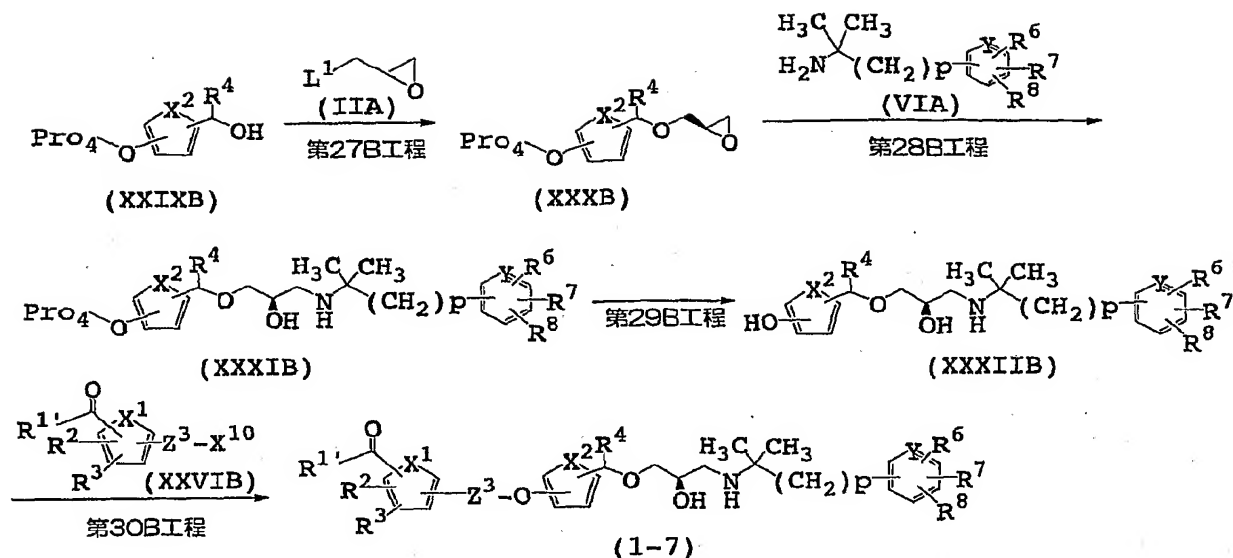
第25B工程

- 10 第24B工程で得られる化合物 (iid) を、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサン等あるいはこれらの混合溶媒中、ボランジメチルスルフィド錯塩の存在下、化合物 (iiid) と反応させることにより、化合物 (ivd) が得られる。

第26B工程

- 15 第25B工程で得られる化合物 (ivd) を、常法にて脱保護することにより、光学活性な化合物 (XXVB) が得られる。例えば、水酸基がベンジル基で保護されている場合、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等あるいはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素存在下、水素添加する。

Zがー(CH₂)_mーOーである場合2



(式中、 Pro_4 は Pro_2 と同義であり、その他の記号は前記と同義である。)

第27B工程

化合物 (XXIXB) を化合物 (IIA) と、第1A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (XXXB) が得られる。

第28B工程

第27B工程で得られる化合物 (XXXB) を化合物 (VIA) と、第3A工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (XXXIB) が得られる。

第29B工程

第28B工程で得られる化合物 (XXXIB) を、常法にて脱保護反応に付すことにより、化合物 (XXXIIB) が得られる。例えば、化合物 (XXXIB) の水酸基が2-(トリメチルシリル) エトキシメチル基で保護されている場合、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン中、テトラブチルアンモニウムハライド (例えば、テトラブチルアンモニウムフルオライドなど) およびMS 4Aの存在下で脱保護する。

第30B工程

第29B工程で得られる化合物 (XXXIIB) を化合物 (XXVIB) と、第21B工程と同様な反応に付すことにより、化合物 (1-7) が得られる。

化合物 (1-7) を常法にて加水分解することにより、 R^1 (C_{1-6} アルコキシ基) を水酸基に変換することができる。例えば、化合物 (1-7) を、テトラヒドロフラ

ン-メタノール中、水酸化ナトリウム存在下で加水分解する。

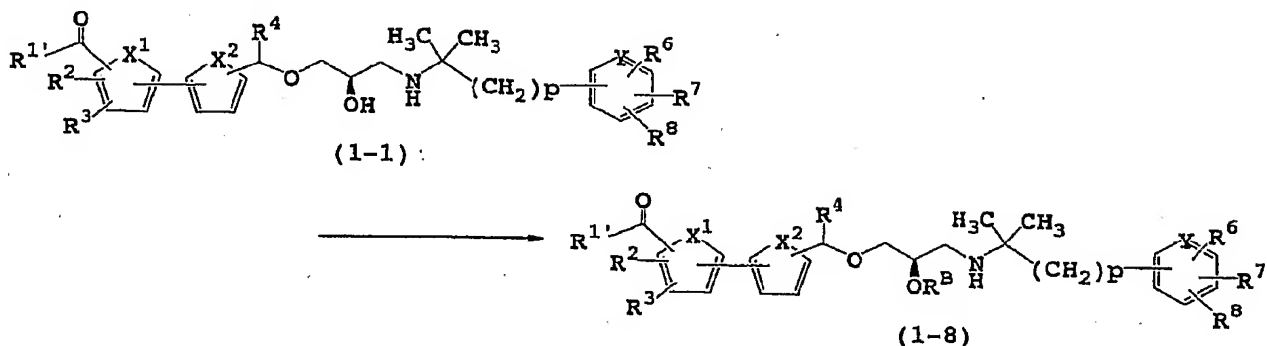
- 第27B工程は光学活性な化合物(XXI B)を用いて行うこともでき、例えば、化合物(i d)を、第24B工程および第25B工程に付すことにより、光学活性な化合物(XXI B)が得られる。例えば、水酸基が2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基で保護された光学活性な化合物(XXI B)を所望の場合は、第24B工程において、クロロホルム中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下、化合物(i d)を2-(トリメチルシリル)エトキシメチルハライド(例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド)と反応させる。

- 本発明において、化合物(1)中、 R^1 が R^A 、特に $R^C-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキレン- O である化合物を所望の場合、 R^1 が水酸基である化合物(1)をN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル等あるいはこれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、 $R^C-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキレン- L^2 (L^2 はハロゲン原子等の脱離基を表す。)と反応させることにより、 R^1 が $R^C-OC(=O)O-C_{1-4}$ アルキレン- O である化合物(1)が得られる。

- また、 R^1 が R^A 、特に $OH-NH-$ である化合物を所望の場合、 R^1 が水酸基である化合物(1)をN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル等あるいはこれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)等の縮合剤及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の添加剤存在下、トリメチルシリルオキシアミンと反応させる。次いで、上記溶媒中でテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させることにより、 R^1 が $OH-NH-$ である化合物(1)が得られる。

R^5 が R^B である化合物(1)の製造方法は、例えば、下式で示すように、第3A工程で得られる化合物(1-1)を、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等あるいはこれらの混合溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、無水酢酸、無水コハク酸、無水

マレイン酸等の酸無水物またはハロゲン化アシルと反応させることにより、化合物(1-8)が得られる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

- 5 一般式(1)で表される化合物の塩を所望の場合、公知の方法を用いることができる。例えば、酸付加塩を所望の場合、一般式(1)で表される化合物を水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はクロロホルム等あるいはこれらの混合溶媒に溶解させ、所望の酸を溶解
- 10 した上記溶媒を加えて析出する結晶を濾取するか、減圧濃縮すればよい。更に、混合溶媒を用いて塩の結晶を得る場合、化合物を溶解力の高い溶媒に溶解させ、所望の酸を溶解した上記溶媒を加えた後、溶解力の低い溶媒を加えて析出する結晶を濾取することが好ましい。

- また、塩基塩を所望の場合、一般式(1)で表される化合物を水、メタノール、エ
- 15 タノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒に溶解させ、所望の塩基を当量溶解した上記溶媒を加えて析出する固体を濾取するか、減圧濃縮すればよい。更に、混合溶媒を用いて塩の結晶を得る場合、化合物を溶解力の高い溶媒に溶解させ、所望の塩基を溶解した上記溶媒を加えた後、溶解力の低い溶媒を加えて析出する結晶を濾取することが好
- 20 ましい。

また、一般式(1)で表される化合物の酸付加塩を遊離体にする場合、一般式(1)で表される化合物の酸付加塩を炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の水溶液に加え、水溶液のpHを中性～弱酸性にした後、酢酸エチル、ジクロロメタ

ン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、メチルエチルケトン又はトルエン等の溶媒との2層系で分配することによって、一般式(1)で表される化合物の遊離体を得られる。

また、一般式(1)で表される化合物の塩基塩を遊離体にする場合、一般式(1)
5 で表される化合物の塩基塩の水溶液に塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、クエン酸等の酸の水溶液を加えて析出する固体を濾取するか、酢酸エチル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、メチルエチルケトン又はトルエン等の溶媒との2層系で分配することによって、一般式(1)で表される化合物の遊離体を得られる。

また、光学活性体の塩を所望の場合、メタノール、エタノール、n-プロパノール、
10 イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、水等あるいはこれらの混合溶媒に懸濁させ、加熱して溶解させた後、冷却することによって結晶を析出させる。そうして得られる結晶を用いて、上述した方法により、塩の結晶を得ることができる。

かくして得られる本発明に係る一般式(1)で示される化合物は優れたカルシウム
15 受容体拮抗作用を有する。本発明化合物を骨粗鬆症、上皮小体機能低下症、骨肉腫、歯周病、骨折、変形性関節症、慢性関節リウマチ、パジェット病、液性高カルシウム血症、常染色体優性低カルシウム血症、パーキンソン病、痴呆等の治療薬として用いる場合、通常全身的、あるいは局所的に、経口又は非経口で投与される。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処置時間等により異なるが、通
20 常成人一人当たり0.01mg乃至10gの範囲で、一日一回から数回経口あるいは非経口投与される。

本発明化合物を経口投与のための固体組成物にする場合、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等の剤形が可能である。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、分散剤又は吸着剤等、例えば乳糖、マ
25 ンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶性セルロース、澱粉、ポリビニルヒドリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は無水ケイ酸末等と混合される。また、組成物は常法に従って、希釈剤以外の添加剤を混合させてもよい。

錠剤又は丸剤に調製する場合は、必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物

質のフィルムで皮膜してもよいし、二以上の層で皮膜してもよい。さらに、ゼラチン又はエチルセルロースのような物質のカプセルにしてもよい。

- 経口投与のための液体組成物にする場合は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶解剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等の剤形が可能である。用いる希釈剤としては、
- 5 例えば精製水、エタノール、植物油又は乳化剤等がある。また、この組成物は希釈剤以外に浸潤剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤等のような補助剤を混合させてもよい。

- 非経口のための注射剤に調製する場合は、無菌の水性若しくは非水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤または乳化剤を用いる。水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤としては、
- 10 例えば注射用蒸留水、生理食塩水シクロデキストリン及びその誘導体、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、トリエチルアミン等の有機アミン類あるいは無機アルカリ溶液等がある。

- 水溶性の溶液剤にする場合、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールあるいはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等を用いてもよい。また、可溶化剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、蔗糖脂肪酸エステル等の界面活性剤(混合ミセル形成)、又はレシチンあるいは水添レシチン(リポソーム形成)等も用いられる。また、植物油等非水溶性の溶解剤と、レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油又はポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等からなるエマルジョン製剤にすることもできる。
- 15

- 20 非経口投与のためのその他の組成物としては、一つ又はそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、座剤又はペッサリー等にしてもよい。

- 本発明化合物を医薬品として用いる場合の形態としては、化合物それ自体(遊離体)、化合物の塩、化合物の溶媒和物又は化合物のプロドラッグ体があるが、好ましい形態
- 25 は、遊離体、化合物の塩又は化合物の溶媒和物であり、特に好ましくは化合物の塩である。

実施例

本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を、以下の実施例によって具体的に説明する。しかしながら本発明はこれらの実施例に限定されるもので

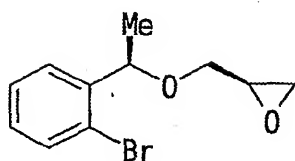
ないことは勿論である。

実施例 1-1

- 2' - [(1R) - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

工程 1

(2R) - 2 - [((1R) - (2-ブロモフェニル) エトキシ) メチル] オキシラン

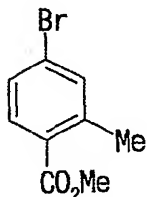


- 10 (1R) - (2-ブロモフェニル) エタノール (30.0 g) 及び (R) - グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート (50.3 g) をジメチルホルムアミド (300 ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (7.76 g、60%油性) を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液 (600 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製して、表記化合物 (32.9g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 7.53-7.49 (2H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 4.89 (1H, q, J=6.4Hz), 3.62-3.57 (1H, m), 3.34-3.28 (1H, m), 3.18-3.12 (1H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.58-2.55 (1H, m), 1.44 (3H, d, J=6.4).

20 工程 2

4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル



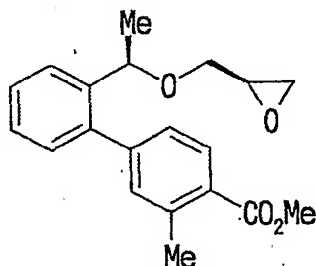
4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (75.0 g) をメタノール (500 ml) に溶解させ、濃硫

酸(10 ml)を加えて、20時間加熱還流させた。反応混合物を室温に戻し、減圧濃縮して得られた残渣に水(150 ml)を加え、酢酸エチル(150 ml)で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して、表記化合物(78.0 g)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) 8.20 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 2.45 (3H, s).

工程 3

3-メチル-2'-[(1R)-((R)-オキシラニルメトキシ)エチル]ビフェニル-4-カルボン酸メチル



10

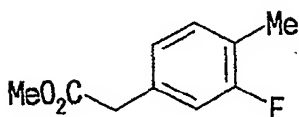
- 工程2で得られた4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル(9.16 g)をジメチルスルホキシド(120 ml)に溶解させ、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン塩化パラジウム(II) (1.46 g)、酢酸カリウム(11.8 g)、ビスピナコレートジボロン(11.2 g)を加えて80℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=9：1)にて精製した化合物をトルエン(80 ml)及びエタノール(80 ml)に溶解させ、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン塩化パラジウム(II) (1.17 g)及び工程1で得られた(2R)-2-[[[(1R)-(2-ブロモフェニル)エトキシ]メチル]オキシラン(10.5 g)のエタノール(80 ml)溶液を加え、さらに2M炭酸ナトリウム水溶液(80ml)を加えて3時間加熱還流させた。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)にて精製し、表記化合物(8.93 g)を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.96 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$),

7.43-7.28 (4H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 4.55 (1H, q, J=6.4Hz), 3.92 (3H, s),
3.44-3.40 (1H, m), 3.18-3.12 (1H, m), 3.07-3.02 (1H, m), 2.73-2.70 (1H, m), 2.65 (3H, s),
2.47-2.45 (1H, m), 1.37 (3H, d, J=6.4Hz).

工程 4

- 5 (3-フルオロ-4-メチルフェニル) 酢酸メチル

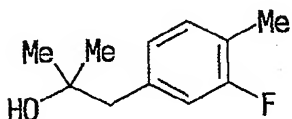


- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) 酢酸 (105.3 g) をメタノール (740 ml) に溶解させ、濃硫酸 (9.9 ml) を加えて 85°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチル (1 L) で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して、表記化合物 (114.2 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 7.14-7.10 (1H, m), 6.96-6.93 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.25-2.24 (3H, s).

工程 5

- 15 1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-オール



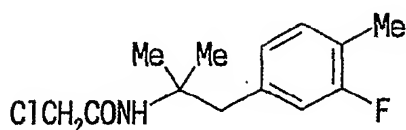
- 工程 4 で得られた (3-フルオロ-4-メチルフェニル) 酢酸メチル (114.2 g) をテトラヒドロフラン (800 ml) に溶解させ、0°C でアルゴン気流中 1 M-臭化メチルマグネシウム (1.56 L) を滴下した。その後室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (155 ml) を滴下した後、硫酸マグネシウム (280 g) を加えた。反応混合物を濾過し、減圧濃縮して、表記化合物 (130.1 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 7.11-7.08 (1H, m), 6.88-6.86 (2H, m), 2.71 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.22 (6H, s).

工程 6

- 25 2-クロロ-N- [1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロ

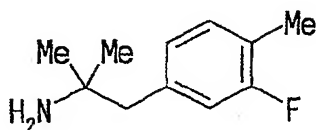
パン-2-イル] アセトアミド



- 工程5で得られた1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール(130.1 g)を、クロロアセトニトリル(139 ml)及び酢酸(115 ml)に溶解させ、氷冷下で濃硫酸(33.4 ml)を滴下した。室温で2時間攪拌した後、氷冷下で4 N-水酸化ナトリウム水溶液(16 ml)を滴下し、トルエンで2回、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を10%食塩水で2回洗浄し、減圧濃縮して表記化合物(131.6 g)を得た。
¹H-NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 7.10-7.06(1H, m), 6.80-6.76(2H, m), 6.19(1H, brs), 3.95(2H, s), 3.00(2H, s), 2.24(3H, s), 1.37(6H, s).

10 工程7

(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)アミン



- 工程6で得られた2-クロロ-N-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アセトアミド(131.6 g)を酢酸(200 ml)及びエタノール(1 L)に溶解させ、チオウレア(46.6 g)を加えて100℃で終夜攪拌した。

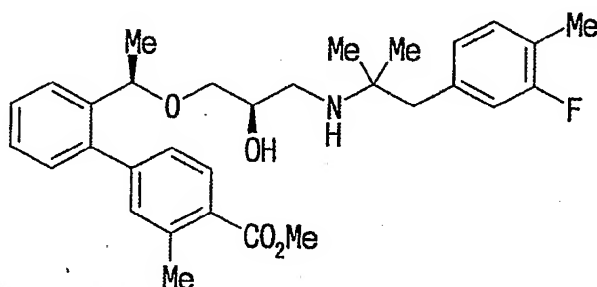
- 反応液を室温に戻し、析出した結晶を濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣に4 N-水酸化ナトリウム(300 ml)を加えてトルエンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル(1 L)に溶解させ、氷冷下で4 N-塩酸/酢酸エチル溶液(255 ml)を滴下した。一時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をトルエンと4 N-水酸化ナトリウム水溶液の混合液に加えた。トルエン層を分離し、水で2回洗浄し、減圧濃縮して表記化合物(57.9 g)を得た。

- ¹H-NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 7.11-7.07(1H, m), 6.85-6.82(2H, m), 2.61(2H, s), 2.25(3H, s), 1.11(6H, s).

MS (APCI, m/z) 182 (M+H)⁺.

工程 8

2' - [(1R) - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル



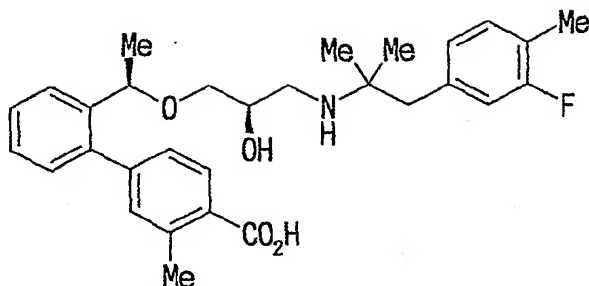
工程 3 で得られた 3-メチル-2' - [(1R) - ((R) - オキシラニルメトキシ) エチル] ビフェニル-4-カルボン酸メチル (2.26 g) をトルエン (50 ml) に溶解させ、工程 7 で得られた (1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル) アミン (1.38 g) 及び過塩素酸リチウム (815 mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) にて精製し、表記化合物 (3.37 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 7.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.56-7.53 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 7.17-7.12 (3H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.80-6.77 (2H, m), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.92 (3H, s), 3.66-3.63 (1H, m), 3.21-3.13 (2H, m), 2.72-2.68 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.59-2.54 (3H, m), 2.23 (3H, m), 1.35 (3H, d, J=6.3Hz), 1.02 (3H, s), 1.00 (3H, s).

MS (ESI, m/z) 508 (M+H)⁺.

工程 9

2' - [(1R) - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸



工程 8 で得られた 2' - [(1 R) - [(2 R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-
メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポ
キシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (3.37 g) をメタノー
5 ル (25 ml) 及びテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解させ、2 N-水酸化ナトリウム (13.5
ml) を加えて、60℃で3時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣を水で希釈し、1
0%クエン酸水溶液を加えて中和した。生成した白色沈殿物を濾過し、これを乾燥さ
せることにより、表記化合物 (3.06 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56-7.53 (1H, m),
10 7.47-7.42 (1H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.19-7.13 (4H, m), 6.97-6.89 (2H, m),
4.47 (1H, q, J=6.4Hz), 3.70 (1H, s), 3.14 (2H, d, J=5.3Hz), 2.85-2.80 (1H, m),
2.73 (2H, s), 2.63-2.59 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.4 Hz),
1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s).

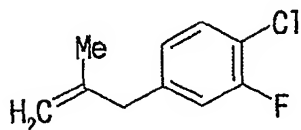
MS (ESI, m/z) 494 (M+H)⁺.

15 実施例 1 - 2

2' - [(1 R) - [(2 R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] -
3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

工程 1

20 1-クロロ-2-フルオロ-4-(2-メチルアリル) ベンゼン



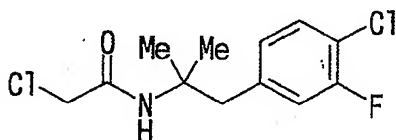
テトラヒドロフラン (40 ml) にマグネシウム (2.43 g) 及びヨウ素 (10 mg) を加え、更

に 4-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロベンゼン (21.0 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を滴下して、室温で 1 時間攪拌し、グリニャー試薬を調製した。反応液を氷冷し、ヨウ化銅 (1.90 g) を加え、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (14.8 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム (10 ml) を加えた後、室温で 20 分間攪拌し、硫酸マグネシウム (40 g) を加えた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣にヘキサン (100 ml) を加えた。不溶物を濾別し、減圧濃縮することにより、表記化合物 (16.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.40-7.20 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=9.9$, 1.8Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.84 (1H, s), 4.73 (1H, s), 3.28 (2H, s), 1.66 (3H, s).

10 工程 2

2-クロロ-N-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アセトアミド



工程 1 で得られた 1-クロロ-2-フルオロ-4-(2-メチルアリル) ベンゼン

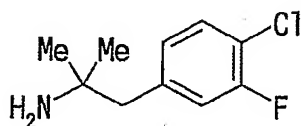
(16.9 g) より、実施例 1-1 の工程 6 と同様にして、表記化合物 (10.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.30 (1H, dd, $J=7.9$, 7.9Hz), 6.92 (1H, dd, $J=9.9$, 1.8Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.1$, 1.8Hz), 6.14 (1H, brs), 3.96 (2H, s), 3.06 (2H, s), 1.36 (6H, s).

MS (ESI, m/z) 278 ($M+H$) $^+$.

工程 3

1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミン



工程 2 で得られた 2-クロロ-N-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アセトアミド (10.1 g) より、実施例 1-1 の工程

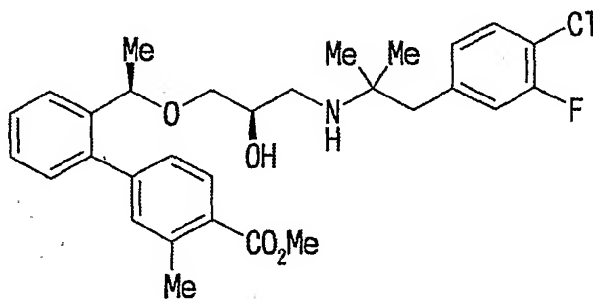
7 と同様にして、表記化合物 (6.90 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.30 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=10.2, 2.0\text{Hz}$)
6.91 (1H, dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$), 2.62 (2H, s), 1.15 (6H, s).

MS (ESI, m/z) 202 ($M+H$) $^+$.

工程 4

- 5 2' - [(1R) - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] -
3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル



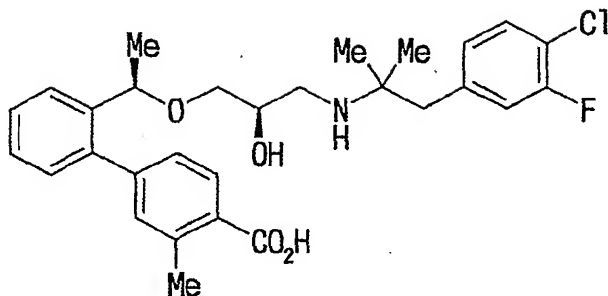
- 10 実施例 1-1 の工程 3 で得られた 3-メチル-2' - [(1R) - ((R) - オキシ
ラニルメトキシ) エチル] ビフェニル-4-カルボン酸メチル (248 mg) 及び工程 3 で
得られた 1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イ
ルアミン (170 mg) より、実施例 1-1 の工程 8 と同様に、表記化合物 (413 mg) を
得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 7.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56-7.53 (1H, m),
7.45-7.39 (2H, m), 7.19-7.11 (3H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 4.48 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$),
3.98 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.29-3.19 (2H, m), 3.05-3.00 (1H, m), 2.93 (1H, m),
2.83 (2H, s), 2.64 (3H, s), 1.34 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.19 (3H, s).

MS (ESI, m/z) 528 ($M+H$) $^+$.

工程 5

- 20 2' - [(1R) - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] -
3-メチルビフェニル-4-カルボン酸



工程 4 で得られた 2' - [(1 R) - [(2 R) - 3 - [[1 - (4 - クロロ - 3 - フ
 ルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポ
 キシ] エチル] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (413 mg) より、実施
 5 例 1 - 1 の工程 9 と同様にして、表記化合物 (345 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 7.84 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55-7.52 (1H, m),
 7.47-7.41 (2H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 7.18-7.15 (3H, m),
 7.05-7.03 (1H, m), 4.47 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 3.68 (1H, m), 3.13 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$),
 2.81-2.78 (1H, m), 2.76 (2H, s), 2.60-2.57 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.28 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$),
 1.05 (3H, s), 1.03 (3H, s).

MS (ESI, m/z) 514 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 - 3 ~ 1 - 1 1 0

実施例 1 - 1 および 1 - 2 に基づいて、実施例 1 - 3 ~ 1 - 1 1 0 を得た。結果を
 表 1 および表 2 ~ 4 4 に示す。

15

20

表1

実施例 番号	構造式	物性 ⁻⁹	Reporter gene assay (μ M)
1-1		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56-7.53 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.19-7.13 (4H, m), 6.97-6.89 (2H, m), 4.47 (1H, q, J=6.4Hz), 3.70 (1H, s), 3.14 (2H, d, J=5.3Hz), 2.85-2.80 (1H, m), 2.73 (2H, s), 2.63-2.59 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.4Hz), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s). MS (ESI, m/z) 494 (M+H) ⁺ .	0.024
1-2		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.84 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55-7.52 (1H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 7.18-7.15 (3H, m), 7.05-7.03 (1H, m), 4.47 (1H, q, J=6.5Hz), 3.68 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.5Hz), 2.81-2.78 (1H, m), 2.76 (2H, s), 2.60-2.57 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.2Hz), 1.05 (3H, s), 1.03 (3H, s). MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺ .	0.013

表2

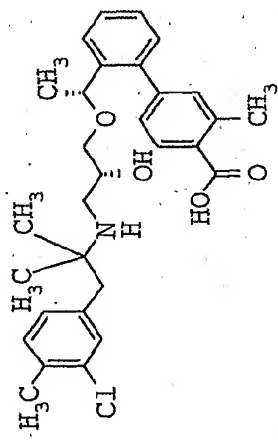
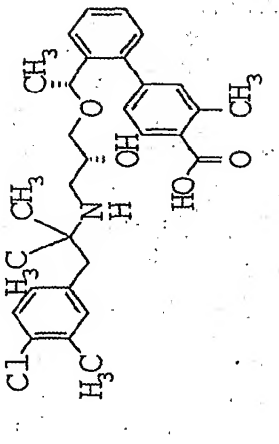
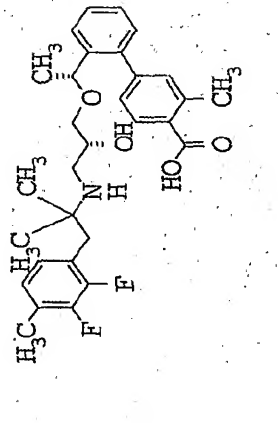
1-3		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.82 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=7.2, 7.2Hz), 7.25-7.10 (5H, m), 7.04 (1H, d, J=7.7Hz), 4.48 (1H, q, J=6.5Hz), 3.77-3.66 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.8Hz), 2.90-2.40 (7H, m), 2.27 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s) MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺	0.010
1-4		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.10 (4H, m), 7.01 (1H, d, J=8.1Hz), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.80-3.65 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.6Hz), 2.90-2.40 (7H, m), 2.28 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s) MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺	0.014
1-5		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.20-7.12 (3H, m), 7.01-6.90 (2H, m), 4.47 (1H, q, J=6.5Hz), 3.75-3.60 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.8Hz), 2.90-2.70 (3H, m), 2.65-2.40 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s) MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺	0.003

表3

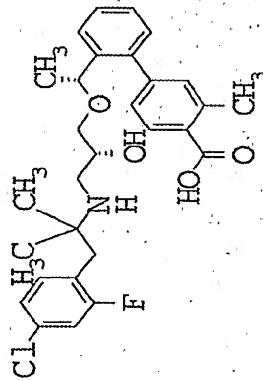
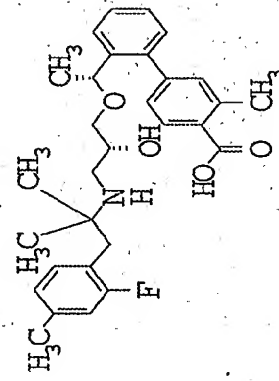
1-6		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.44 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.2Hz), 7.38-7.25 (3H, m), 7.20-7.13 (4H, m), 4.47 (1H, q, J=6.2Hz), 3.75-3.60 (1H, m), 3.12 (2H, d, J=5.8Hz), 2.85-2.65 (3H, m), 2.60-2.40 (4H, m), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.02 (3H, s), 1.00 (3H, s) MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺	0.020
1-7		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.44 (1H, ddd, J=7.5, 7.5, 1.2Hz), 7.34 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.2Hz), 7.20-7.07 (4H, m), 6.96 (1H, d, J=10.9Hz), 6.91 (1H, d, 7.9Hz), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.80-3.60 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.5Hz), 2.95-2.70 (3H, m), 2.65-2.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.04 (6H, s) MS (ESI, m/z) 494 (M+H) ⁺	0.015

表4

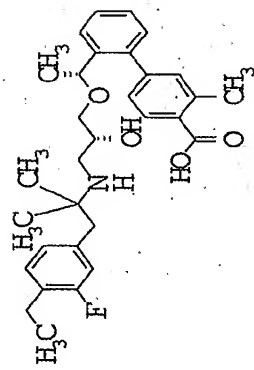
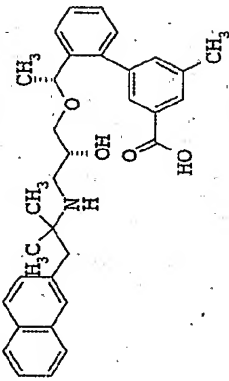
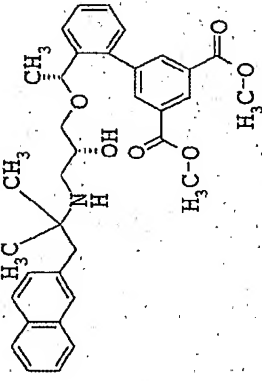
1-8		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 7.43 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.2Hz), 7.33 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz), 7.20-7.12 (4H, m), 6.98-6.87 (2H, m), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.75-3.60 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.5Hz), 2.85-2.65 (3H, m), 2.60-2.45 (6H, m), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.14 (2H, t, J=7.5Hz), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s) MS (ESI, m/z) 508 (M+H) ⁺	0.015
1-9		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.87-7.18 (14H, m), 4.45 (1H, q, J=6.3Hz), 3.80-3.65 (1H, m), 3.18 (2H, d, J=5.1Hz), 2.95-2.80 (3H, m), 2.70-2.60 (1H, m), 2.40 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 1.08 (3H, s), 1.07 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺	0.016
1-10		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 8.69 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=1.6Hz), 7.78-7.17 (11H, m), 4.43 (1H, q, J=6.4Hz), 3.95 (6H, s), 3.80-3.70 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 2.90-2.75 (3H, m), 2.75-2.65 (1H, m), 1.33 (3H, d, J=6.4Hz), 1.12 (3H, s), 1.10 (3H, s). MS (ESI, m/z) 570 (M+H) ⁺	0.029

表5

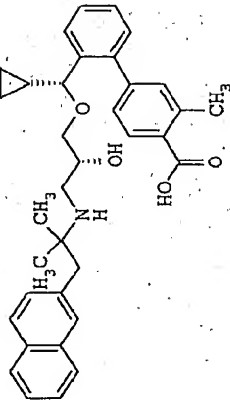
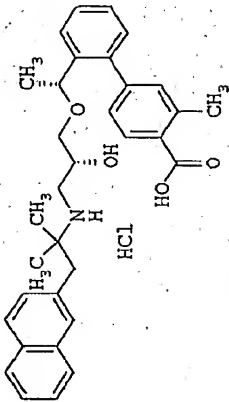
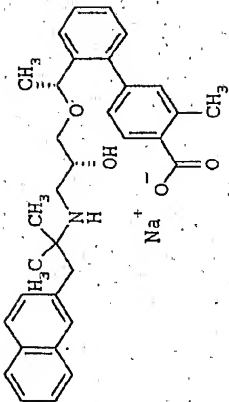
1-11		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.88-7.16 (14H, m), 3.89 (1H, d, J=7.4Hz), 3.87-3.75 (1H, m), 3.40-3.15 (2H, m), 3.00-2.85 (3H, m), 2.80-2.65 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.20-0.95 (7H, m), 0.50-0.35 (1H, m), 0.30-0.20 (2H, m), -0.05--0.15 (1H, m). MS (ESI, m/z) 538 (M+H) ⁺ .	0.018
1-12		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 9.15 (1H, bs), 8.70 (1H, bs), 8.00-7.15 (14H, m), 5.59 (1H, bs), 4.49 (1H, q, J=6.4Hz), 4.00-3.90 (1H, m), 3.40-3.05 (5H, m), 2.90-2.75 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.30 (3H, d, J=6.3Hz), 1.25 (6H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H-Cl) ⁺ .	0.013
1-13		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.70 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.60-7.25 (7H, m), 7.15-7.12 (1H, m), 6.96-6.93 (2H, m), 4.62 (1H, bs), 4.51 (1H, q, J=6.4Hz), 3.55 (1H, bs), 3.35-3.30 (1H, m), 3.12 (2H, d, J=5.7Hz), 2.80-2.60 (3H, m), 2.48 (3H, s), 1.24 (3H, d, J=6.4Hz), 0.97 (3H, s), 0.95 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+2H-Na) ⁺ .	0.015

表6

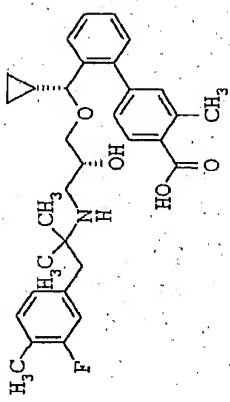
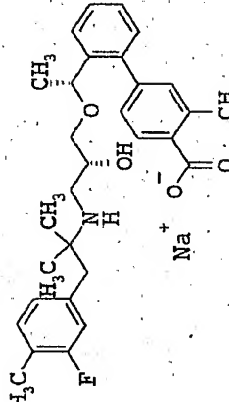
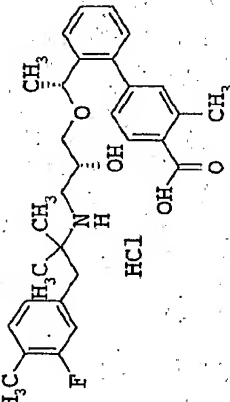
1-14		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.60 (1H, d, J=6.6Hz), 7.50-7.30 (2H, m), 7.20-7.10 (4H, m), 7.00-6.90 (2H, m), 3.86 (1H, d, J=7.5Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 3.35-3.15 (2H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.77 (2H, s), 2.76-2.60 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.15-1.00 (7H, m), 0.50-0.40 (1H, m), 0.35-0.20 (2H, m), -0.15--0.20 (1H, m). MS (ESI, m/z) 520 (M+H) ⁺	0.006
1-15		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.55-7.45 (2H, m), 7.40-7.25 (2H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 6.95-6.80 (4H, m), 4.49 (1H, q, J=6.4Hz), 3.55-3.50 (1H, m), 3.09 (2H, s), 2.60-2.35 (6H, m), 2.18 (3H, s), 1.24 (3H, d, J=6.4Hz), 0.89 (3H, s), 0.86 (3H, s). MS (ESI, m/z) 494 (M+2H-Na) ⁺	0.012
1-16		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 12.7 (1H, bs), 8.94 (1H, bs), 8.49 (1H, bs), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60-7.15 (7H, m), 7.00-6.90 (2H, m), 5.55 (1H, d, J=4.0Hz), 4.46 (1H, q, J=6.3Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 3.20-2.65 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.31 (3H, d, J=6.3Hz), 1.18 (6H, s). MS (ESI, m/z) 494 (M+H-HCl) ⁺	0.011

表7

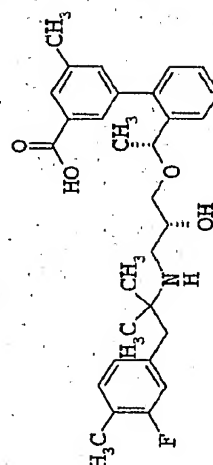
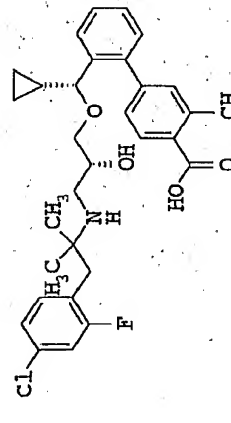
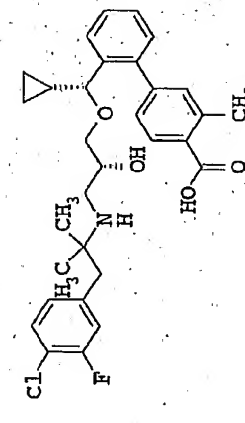
1-17		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.76 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.60-7.10 (6H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 4.43 (1H, q, J=6.4Hz), 3.80-3.65 (1H, m), 3.15 (2H, d, J=5.1Hz), 3.80-3.55 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.4Hz), 1.05 (6H, s). MS (ESI, m/z) 494 (M+H) ⁺ .	0.015
1-18		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.86 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65-7.10 (9H, m), 3.85 (1H, d, J=7.8Hz), 3.75-3.65 (1H, m), 3.35-3.10 (2H, m), 2.90-2.50 (7H, m), 1.15-0.95 (7H, m), 0.50-0.40 (1H, m), 0.30-0.20 (2H, m), -0.05--0.20 (1H, m). MS (ESI, m/z) 540 (M+H) ⁺ .	0.016
1-19		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, d, J=7.9Hz), 7.50-7.15 (7H, m), 7.10-7.00 (1H, m), 3.85 (1H, d, J=7.4Hz), 3.75-3.65 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 2.90-2.75 (3H, m), 2.70-2.60 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.15-1.10 (7H, m), 0.50-0.40 (1H, m), 0.30-0.20 (2H, m), -0.15--0.15 (1H, m). MS (ESI, m/z) 540 (M+H) ⁺ .	0.005

表 8

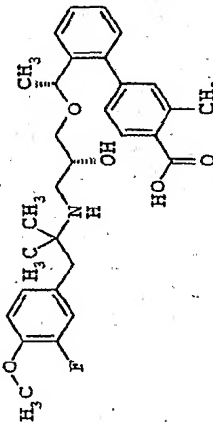
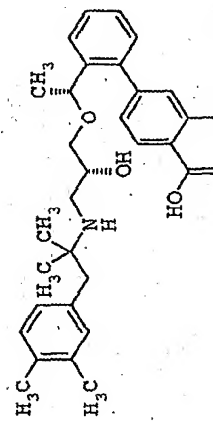
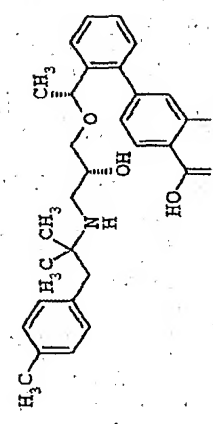
1-20		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.86 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.19-7.13 (4H, m), 6.79-6.68 (2H, m), 4.48 (1H, q, J=6.2Hz), 3.74 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.5Hz), 2.84-2.81 (1H, m), 2.71 (2H, s), 2.62-2.59 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.2Hz), 1.03 (6H, m). MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺ .	0.040
1-21		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.82-7.79 (1H, m), 7.54-7.52 (1H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.17-7.12 (3H, m), 7.02-7.00 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.88-6.86 (1H, m), 4.49 (1H, q, J=6.5Hz), 3.77 (1H, m), 3.15 (2H, d, J=5.8Hz), 2.92-2.89 (1H, m), 2.73 (2H, s), 2.66-2.64 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.16 (6H, s), 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 1.06 (6H, s). MS (ESI, m/z) 490 (M+H) ⁺ .	0.013
1-22		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.55-7.53 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 7.19-7.15 (3H, m), 7.09-7.04 (4H, m), 4.49 (1H, q, J=6.5Hz), 3.76 (1H, m), 3.16-3.14 (2H, m), 2.91-2.88 (1H, m), 2.76 (2H, s), 2.66-2.64 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.5Hz), 1.06 (6H, s). MS (ESI, m/z) 476 (M+H) ⁺ .	0.012

表9

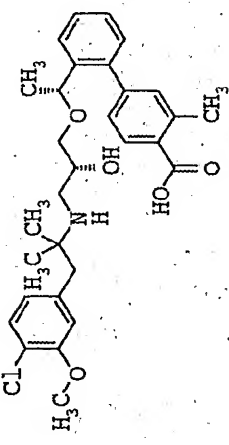
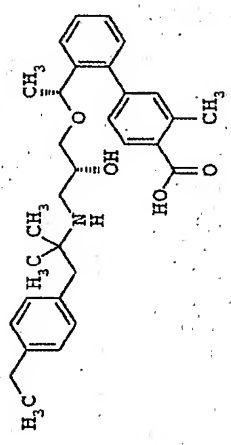
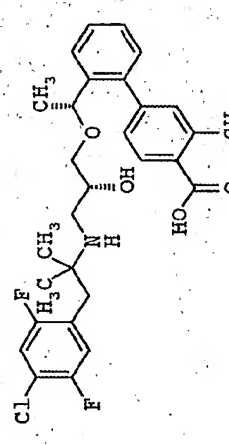
1-23		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.83 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54-7.52 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 7.36-7.29 (2H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 6.95 (1H, m), 6.78-6.75 (1H, m), 4.48 (1H, q, J=6.2Hz), 3.81 (3H, s), 3.77-3.75 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.8Hz), 2.89-2.87 (1H, m), 2.80 (2H, s), 2.66-2.61 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.2Hz), 1.11 (3H, m), 1.09 (3H, m). MS (ESI, m/z) 526 (M+H) ⁺ .	0.016
1-24		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.85 (1H, d, J=8.1Hz), 7.56-7.54 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 7.13-7.07 (4H, m), 4.49 (1H, q, J=6.2Hz), 3.75-3.74 (1H, m), 3.15 (2H, d, J=5.5Hz), 2.90-2.86 (1H, m), 2.75 (2H, s), 2.67-2.55 (6H, m), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.6Hz), 1.05 (6H, s). MS (ESI, m/z) 490 (M+H) ⁺ .	0.020
1-25		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 7.18-7.15 (3H, m), 4.46 (1H, q, J=6.5Hz), 3.66 (1H, m), 3.12 (2H, d, J=5.5Hz), 2.78-2.71 (3H, m), 2.78-2.71 (3H, m), 2.56 (4H, m), 1.28 (3H, d, J=6.5Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s). MS (ESI, m/z) 532 (M+H) ⁺ .	0.019

表10

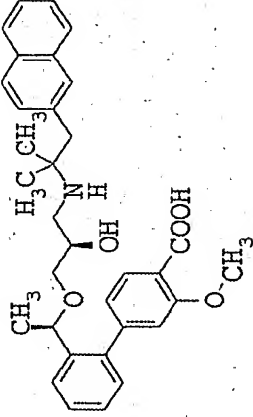
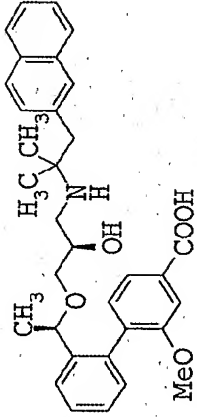
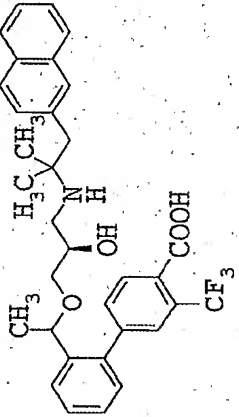
1-26		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.89-7.81 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.35 (6H, m), 7.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.95 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.9Hz), 4.52 (1H, q, J=6.4Hz), 3.81-3.75 (4H, m), 3.18 (2H, d, J=4.9Hz), 2.96-2.91 (3H, m), 2.72-2.65 (1H, m), 1.30 (3H, d, J=6.4Hz), 1.11 (3H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.014
1-27		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.93-7.88 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=7.0Hz), 7.67-7.20 (9H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 4.23-4.16 and 3.93-3.91 (1H, m), 3.81-3.76 (4H, m), 3.25-2.58 (6H, m), 1.31 and 1.11 (3H, d, J=6.2Hz), 1.26 (3H, s), 1.22 (3H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.014
1-28		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.84 (3H, m), 7.74-7.68 (2H, m), 7.63-7.57 (2H, m), 7.53-7.47 (4H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 4.556-4.47 (1H, m), 3.93-3.92 (1H, m), 3.26-3.07 (4H, m), 2.94-2.80 (2H, m), 1.31-1.22 (9H, m). MS (ESI, m/z) 566 (M+H) ⁺ .	0.007

表11

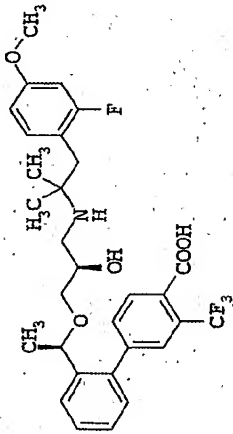
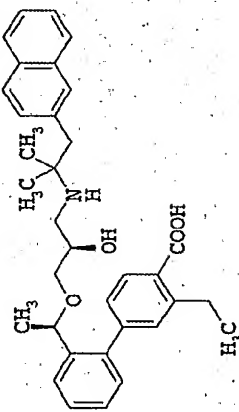
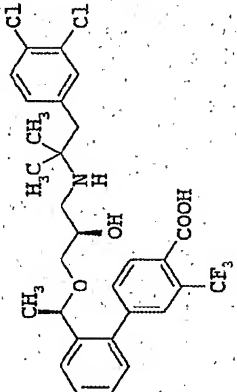
1-29		¹ H-NMR (300MHz, δppm, DMSO-d ₆) 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.60-7.57(2H, m), 7.52-7.47(2H, m), 7.25-7.18(2H, m), 6.82-6.74(2H, m), 4.51(1H, q, J=6.6Hz), 3.88-3.86(1H, m), 3.75(3H, s), 3.22-2.73(6H, m), 1.29(3H, d, J=6.6Hz), 1.14(6H, s). MS (ESI, m/z) 564 (M+H) ⁺ .	0.082
1-30		¹ H-NMR (300MHz, δppm, DMSO-d ₆) 7.87-7.80(4H, m), 7.71(1H, s), 7.57-7.42(4H, m), 7.38-7.33(2H, m), 7.21-7.17(3H, m), 4.48(1H, q, J=6.3Hz), 3.77-3.76(1H, m), 3.17-2.91(8H, m), 2.72-2.68(1H, m), 1.28(3H, d, J=6.3Hz), 1.18(3H, t, J=7.4Hz), 1.12(3H, s), 1.11(3H, s). MS (ESI, m/z) 526 (M+H) ⁺ .	0.007
1-31		¹ H-NMR (300MHz, δppm, DMSO-d ₆) 7.70(1H, d, J=7.7Hz), 7.59-7.46(6H, m), 7.39(1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.4Hz), 7.24-7.19(2H, m), 4.51(1H, q, J=6.3Hz), 3.85-3.84(1H, m), 3.21-2.92(5H, m), 2.74-2.70(1H, m), 1.28(3H, d, J=6.3Hz), 1.15(6H, s). MS (ESI, m/z) 584 (M+H) ⁺ .	0.005

表12

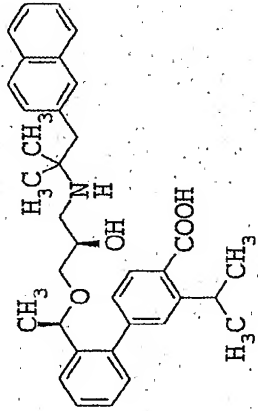
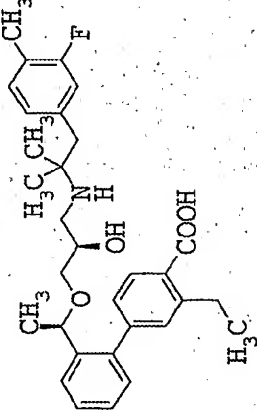
1-32		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.87-7.77 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.1Hz), 7.54 (1H, m), 7.50-7.31 (5H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 4.47 (1H, q, J=6.2Hz), 3.84 (1H, sept, J=7.0Hz), 3.72-3.71 (1H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.85-2.80 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 1.19 (6H, d, J=7.0Hz), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, s). MS (ESI, m/z) 540 (M+H) ⁺ .	0.002
1-33		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.76 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.7, 1.1Hz), 7.44 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.1Hz), 7.34 (1H, m), 7.20-7.13 (4H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 4.48 (1H, q, J=6.6Hz), 3.70-3.69 (1H, m), 3.15-3.13 (2H, m), 2.97 (2H, q, J=7.3Hz), 2.81-2.71 (3H, m), 2.59-2.47 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.6Hz), 1.17 (3H, t, J=7.3Hz), 1.02 (3H, s), 1.01 (3H, s). MS (ESI, m/z) 508 (M+H) ⁺ .	0.005

表13

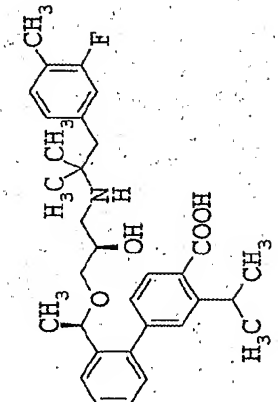
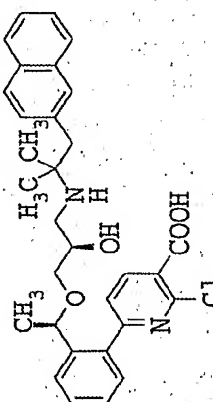
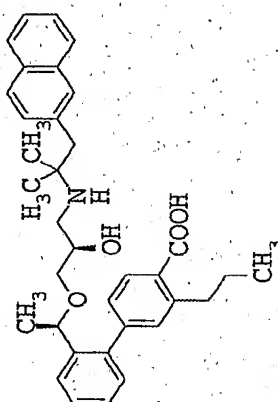
1-34		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.64 (3H, d, J=8.1Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.1, 1.1Hz), 7.44 (1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.1Hz), 7.34 (1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.1Hz), 7.20-7.10 (4H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 4.45 (1H, q, J=6.3Hz), 3.82 (1H, sept, J=6.6Hz), 3.69-3.68 (1H, m), 3.17-3.07 (2H, m), 2.80-2.70 (3H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.20 (6H, d, J=6.6Hz), 1.02 (3H, s), 1.00 (3H, s). MS (ESI, m/z) 522 (M+H) ⁺ .	0.005
1-35		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.83 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.60-7.36 (8H, m), 4.79 (1H, q, J=6.1Hz), 3.78-3.76 (1H, m), 3.28-3.02 (6H, m), 2.82-2.75 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.1Hz), 1.20 (6H, s). MS (ESI, m/z) 533 (M+H) ⁺ .	0.010
1-36		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.85-7.71 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.53-7.38 (4H, m), 7.34-7.30 (2H, m), 7.17-7.05 (3H, m), 4.49 (1H, q, J=6.3Hz), 3.71-3.70 (1H, m), 3.17-3.10 (2H, m), 2.94-2.79 (5H, m), 2.61-2.56 (1H, m), 1.58 (2H, tq, J=7.2, 7.2Hz), 1.24 (3H, d, J=6.3Hz), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.85 (3H, t, J=7.2Hz). MS (ESI, m/z) 540 (M+H) ⁺ .	0.002

表14

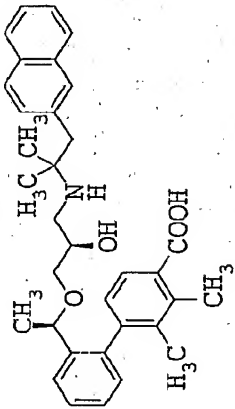
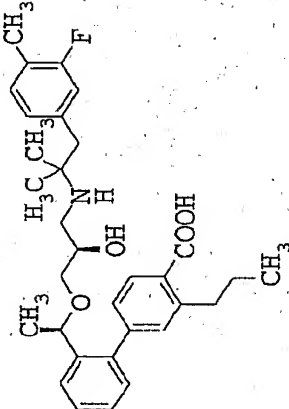
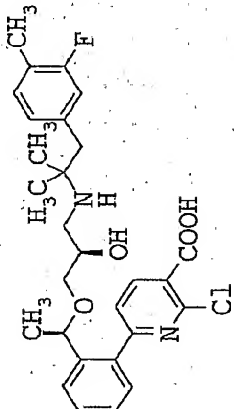
1-37		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.88-7.79 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.55-7.31 (7H, m), 7.06-6.88 (2H, m), 4.31-4.25 and 4.13-4.07 (1H, m), 3.77-3.76 (1H, m), 3.25-3.14 (2H, m), 2.96-2.88 (3H, m), 2.71-2.64 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.00 and 1.91 (3H, s), 1.17-1.09 (9H, m). MS (ESI, m/z) 526 (M+H) ⁺ .	0.003
1-38		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.78 (1H, d, J=7.9Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.43 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.4Hz), 7.33 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.4Hz), 7.18-7.11 (4H, m), 6.95-6.92 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 4.45 (1H, q, J=6.3Hz), 3.71-3.70 (1H, m), 3.11-3.10 (2H, m), 2.99-2.82 (3H, m), 2.74 (2H, s), 2.62-2.57 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.57 (2H, tq, J=7.4, 7.4Hz), 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.86 (3H, t, J=7.4Hz). MS (ESI, m/z) 522 (M+H) ⁺ .	0.002
1-39		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.95 (1H, d, J=7.6Hz), 7.58-7.47 (3H, m), 7.38-7.36 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 6.99-6.91 (2H, m), 4.76 (1H, q, J=6.3Hz), 3.78-3.76 (1H, m), 3.23-3.12 (2H, m), 2.96-2.87 (2H, m), 2.79-2.73 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.39 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15 (6H, s). MS (ESI, m/z) 515 (M+H) ⁺ .	0.012

表15

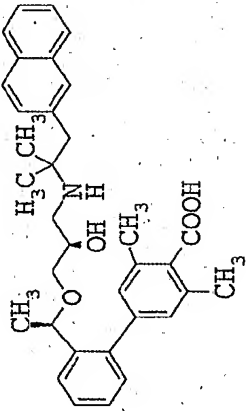
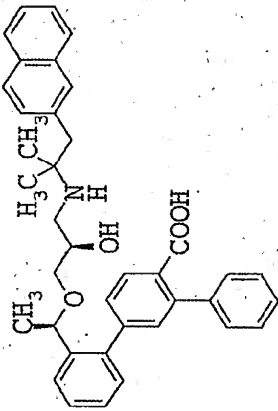
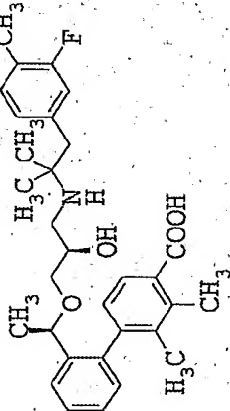
1-40		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.82 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.54-7.30 (6H, m), 7.15 (1H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 6.93 (2H, s), 4.53 (1H, q, J=6.3Hz), 3.81-3.80 (1H, m), 3.21-3.16 (2H, m), 3.02-2.98 (3H, m), 2.77-2.70 (1H, m), 2.30 (6H, s), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.16 (6H, s). MS (ESI, m/z) 526 (M+H) ⁺ .	0.003
1-41		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.85-7.76 (3H, m), 7.61-7.59 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.6, 1.0Hz), 7.47-7.39 (5H, m), 7.34-7.19 (7H, m), 7.13 (1H, d, J=1.6Hz), 4.60 (1H, q, J=6.3Hz), 3.74-3.73 (1H, m), 3.17-3.15 (2H, m), 2.83-2.80 (3H, m), 2.60-2.56 (1H, m), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 0.97 (6H, s). MS (ESI, m/z) 574 (M+H) ⁺ .	0.003
1-42		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.53-7.39 (3H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 6.95-6.86 (3H, m), 4.26-4.22 and 4.08-4.03 (1H, m), 3.71-3.70 (1H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 2.83-2.80 (1H, m), 2.73-2.71 (2H, m), 2.61-2.56 (1H, m), 2.41 and 2.40 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.97 and 1.89 (3H, s), 1.15-1.12 (3H, m), 1.04-1.01 (6H, m). MS (ESI, m/z) 508 (M+H) ⁺ .	0.024

表16

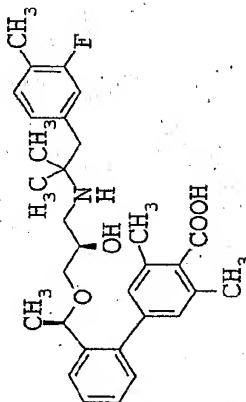
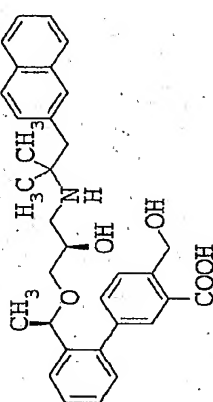
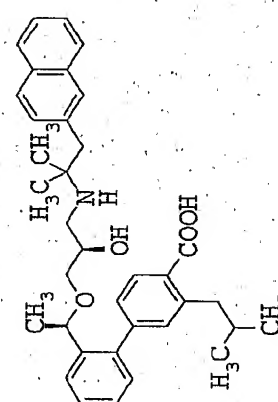
1-43		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.51 (1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 7.40 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz), 7.31 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.4Hz), 7.20-7.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=7.6, 1.4Hz), 6.98-6.89 (4H, m), 4.50 (1H, q, J=6.3Hz), 3.78-3.77 (1H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.97-2.94 (1H, m), 2.82 (2H, s), 2.71-2.66 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.18 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s). MS (ESI, m/z) 508 (M+H) ⁺ .	0.016
1-44		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.86-7.77 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.53-7.29 (8H, m), 7.26 (1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.6, 1.4Hz), 4.68 (1H, d, J=13.8Hz), 4.64 (1H, d, J=13.8Hz), 4.47 (1H, q, J=6.2Hz), 3.88-3.87 (1H, m), 3.22-3.21 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.00-2.96 (1H, m), 2.80-2.75 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 1.16 (6H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.009
1-45		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.88-7.76 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.56-7.31 (7H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 7.04-7.03 (1H, m), 4.50 (1H, q, J=6.6Hz), 3.71-3.70 (1H, m), 3.18-3.09 (2H, m), 2.93-2.78 (5H, m), 2.62-2.58 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.85 (3H, d, J=2.6Hz), 0.83 (3H, d, J=2.6Hz). MS (ESI, m/z) 554 (M+H) ⁺ .	0.002

表17

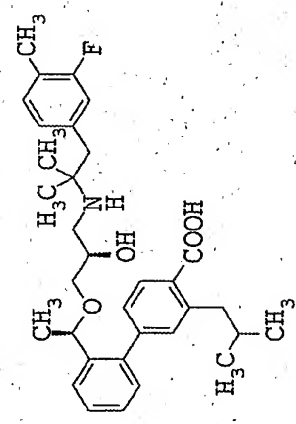
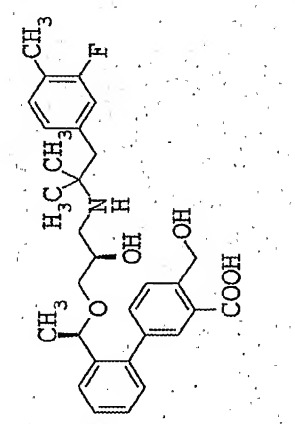
1-46		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.76 (1H, d, J=7.7Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.7, 1.1Hz), 7.43 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.1Hz), 7.34 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.1Hz), 7.18-7.04 (4H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 4.48 (1H, q, J=6.2Hz), 3.65-3.64 (1H, m), 3.12-3.09 (2H, m), 2.93-2.78 (2H, m), 2.70-2.66 (3H, m), 2.54-2.47 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.88 (1H, sept, J=6.6Hz), 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 0.99 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.85 (3H, d, J=6.6Hz), 0.84 (3H, d, J=6.6Hz). MS (ESI, m/z) 536 (M+H) ⁺	0.003
1-47		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.78 (1H, d, J=1.8Hz), 7.55 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43 (1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.5Hz), 7.35 (1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.5Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.22-7.17 (2H, m), 7.01-6.92 (2H, m), 4.72 (1H, q, J=13.5Hz), 4.66 (1H, d, J=13.5Hz), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.85-3.84 (1H, m), 3.23-3.21 (2H, m), 2.96-2.91 (1H, m), 2.86 (2H, s), 2.76-2.70 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.12 (6H, s). MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺	0.065

表18

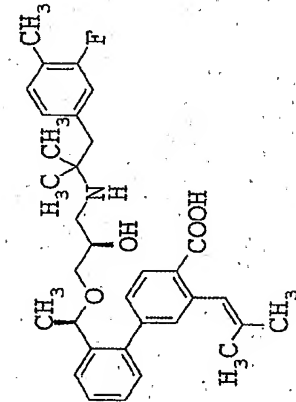
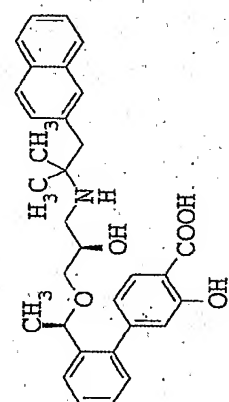
1-48		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.7, 1.1Hz), 7.41 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4Hz), 7.31 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.1Hz), 7.15-7.10 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=1.6Hz), 6.93-6.90 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J=7.7, 1.4Hz), 6.72 (1H, s), 4.51 (1H, q, J=6.5Hz), 3.69-3.68 (1H, m), 3.10-3.08 (2H, m), 2.80-2.76 (1H, m), 2.70 (2H, s), 2.56-2.51 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.25 (3H, d, J=6.5Hz), 1.02 (3H, s), 1.00 (3H, s). MS (ESI, m/z) 534 (M+H) ⁺ .	0.002
1-49		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.87-7.81 (3H, m), 7.70-7.68 (2H, m), 7.49-7.43 (3H, m), 7.37 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.28 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.6, 1.4Hz), 6.50-6.47 (2H, m), 4.54 (1H, q, J=6.3Hz), 3.81-3.80 (1H, m), 3.17-3.03 (5H, m), 2.80-2.75 (1H, m), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.17 (6H, s). MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺ .	0.002

表19

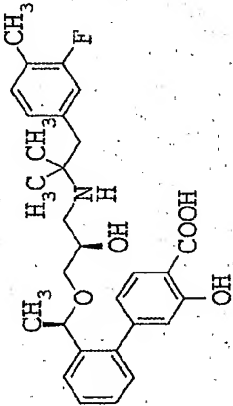
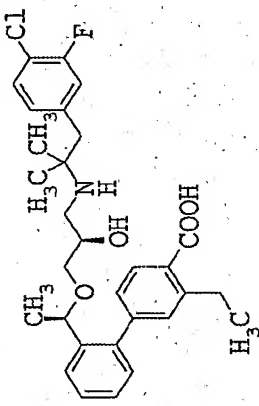
1-50		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.67 (3H, d, J=7.7Hz), 7.84 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.37 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.2Hz), 7.28 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.2Hz), 7.17 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.4, 1.2Hz), 6.97-6.89 (2H, m), 6.48-6.45 (2H, m), 4.53 (1H, q, J=6.3Hz), 3.77-3.76 (1H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 2.98-2.70 (4H, m), 2.17 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.10 (6H, s). MS (ESI, m/z) 496 (M+H) ⁺ .	0.002
1-51		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.52 (1H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.34 (1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.5Hz), 7.24-7.12 (4H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 4.46 (1H, q, J=6.3Hz), 3.66-3.59 (1H, m), 3.12-3.11 (2H, m), 2.96 (2H, q, J=7.3Hz), 2.72-2.67 (3H, m), 2.53-2.47 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 1.17 (3H, t, J=7.3Hz), 0.99 (3H, s), 0.97 (3H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.004

表20

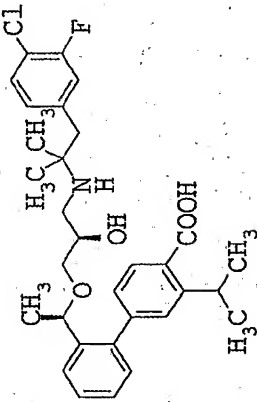
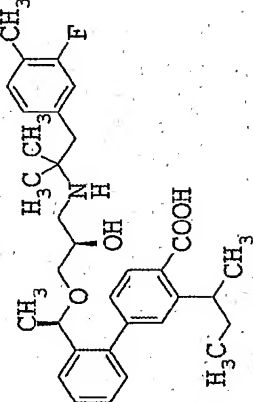
1-52		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.56(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, dd, J=7.9, 1.4Hz), 7.41-7.36(2H, m), 7.30(1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4Hz), 7.18(1H, dd, J=10.7, 1.8Hz), 7.15-7.13(2H, m), 7.06(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 6.99(1H, dd, J=8.3, 1.6Hz), 4.40(1H, q, J=6.3Hz), 3.77(1H, sept, J=7.0Hz), 3.63-3.57(1H, m), 3.11-3.03(2H, m), 2.71-2.43(4H, m), 1.24(3H, d, J=6.3Hz), 1.16(3H, d, J=7.0Hz), 1.15(3H, d, J=7.0Hz), 0.96(3H, s), 0.94(3H, s). MS (ESI, m/z) 542 (M+H) ⁺ .	0.003
1-53		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.62(1H, d, J=7.7Hz), 7.55-7.31(3H, m), 7.19-7.08(4H, m), 6.95-6.87(2H, m), 4.45(1H, q, J=6.2Hz), 3.64-3.57(2H, m), 3.13-3.09(2H, m), 2.78-2.69(3H, m), 2.56-2.53(1H, m), 2.18(3H, s), 1.67-1.47(2H, m), 1.27(3H, d, J=6.2Hz), 1.19(3H, d, J=1.5Hz), 1.01(3H, s), 0.99(3H, s), 0.79-0.74(3H, s). MS (ESI, m/z) 536 (M+H) ⁺ .	0.015

表21

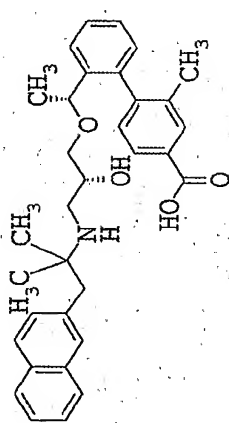
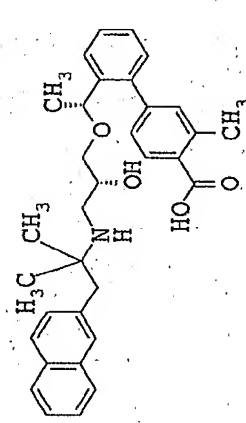
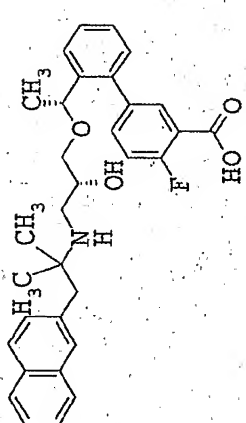
1-54		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.92-7.80 (5H, m), 7.71 (1H, s), 7.59-7.08 (8H, m), 4.23 and 4.05 (1H, q, J=6.2Hz), 3.75 (1H, brs), 3.63-3.58 (1H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 2.96-2.91 (2H, m), 2.73-2.71 (1H, m), 2.11 and 2.04 (3H, s), 1.44 (1H, m), 1.21 (3H, d, J=6.2Hz), 1.11 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺	0.023
1-55		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.81 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.57-7.32 (6H, m), 7.21-7.18 (3H, m), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.72 (1H, brs), 3.17-3.15 (2H, m), 2.96-2.87 (3H, m), 2.73-2.65 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.12 (3H, s), 1.11 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺	0.010
1-56		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.89-7.81 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.63-7.13 (10H, m), 4.45 (1H, q, J=6.5Hz), 3.81 (1H, brs), 3.24-3.21 (2H, m), 3.01 (2H, s), 2.93-2.83 (1H, m), 2.77-2.67 (1H, m), 1.27 (3H, d, J=6.5Hz), 1.14 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 516 (M+H) ⁺	0.019

表22

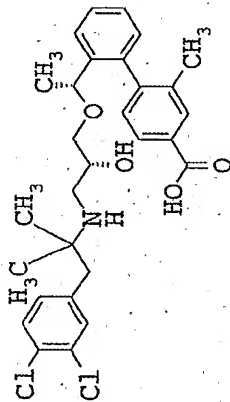
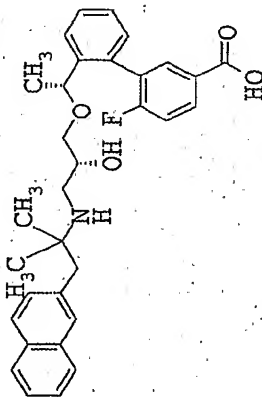
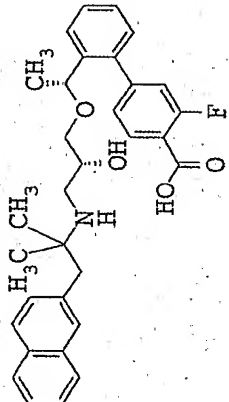
1-57		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.92 (1H, s), 7.84 (1H, t, J=6.5Hz), 7.59-7.34 (5H, m), 7.27-7.08 (3H, m), 4.21 and 4.03 (1H, q, J=6.4Hz), 3.70 (1H, brs), 3.62-3.58 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.10 and 2.05 (3H, s), 1.22 and 1.16 (3H, d, J=6.4Hz), 1.08 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.027
1-58		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.98-7.94 (1H, m), 7.85-7.77 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.56-7.50 (1H, m), 7.46-7.42 (3H, m), 7.36-7.26 (3H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 4.25 (1H, q, J=6.5Hz), 3.78 (1H, brs), 3.13 (2H, brs), 2.97 (2H, brs), 2.93-2.85 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 1.23 (3H, brs), 1.10 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 516 (M+H) ⁺ .	0.021
1-59		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.82 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.58-7.34 (6H, m), 7.23-7.12 (3H, m), 4.53 (1H, q, J=6.3Hz), 3.86 (1H, brs), 3.21-3.19 (2H, m), 3.07-3.00 (3H, m), 2.83-2.71 (1H, m), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.19 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 516 (M+H) ⁺ .	0.016

表 23

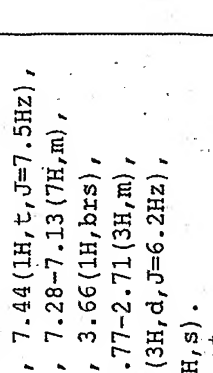
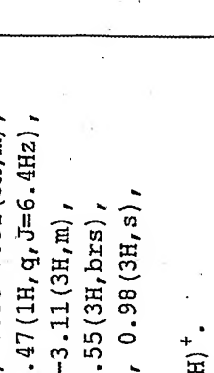
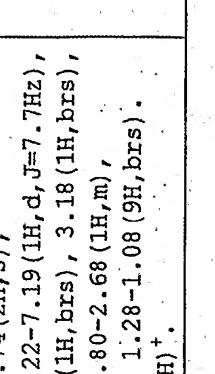
1-60		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.85-7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=7.7Hz), 7.44 (1H, t, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.13 (7H, m), 4.48 (1H, q, J=6.2Hz), 3.66 (1H, brs), 3.19-3.12 (3H, m), 2.77-2.71 (3H, m), 2.56 (3H, brs), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s). MS (ESI, m/z) 496 (M+H) ⁺ .	0.096
1-61		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.83 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55-7.31 (5H, m), 7.18-7.14 (4H, m), 4.47 (1H, q, J=6.4Hz), 3.61 (1H, brs), 3.13-3.11 (3H, m), 2.70-2.64 (3H, m), 2.55 (3H, brs), 1.26 (3H, d, J=6.4Hz), 0.98 (3H, s), 0.97 (3H, s). MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.004
1-62		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.89-7.82 (4H, m), 7.74 (2H, s), 7.59-7.35 (7H, m), 7.22-7.19 (1H, d, J=7.7Hz), 4.34 (1H, brs), 3.84 (1H, brs), 3.18 (1H, brs), 3.05-2.95 (2H, m), 2.80-2.68 (1H, m), 2.53-2.49 (2H, brs), 1.28-1.08 (9H, brs). MS (ESI, m/z) 516 (M+H) ⁺ .	0.008

表24

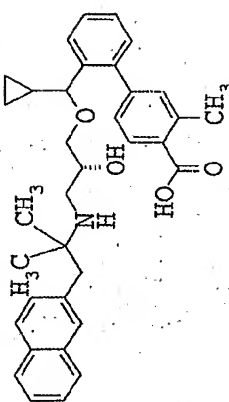
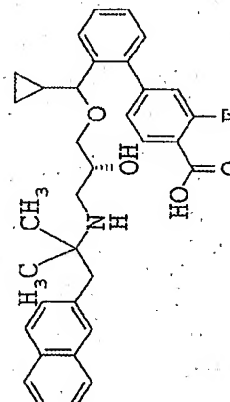
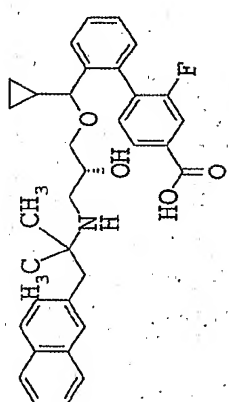
1-63		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.91-7.77 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 7.49-7.28 (5H, m), 7.19-7.15 (3H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.68 (1H, brs), 3.34-3.21 (2H, m), 2.89-2.75 (3H, m), 2.55 (3H, s), 1.07-0.97 (7H, m), 0.42 (1H, brs), 0.30-0.18 (2H, m), -0.12 (1H, brs). MS (ESI, m/z) 538 (M+H) ⁺ .	0.016
1-64		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.88-7.73 (5H, m), 7.63-7.60 (1H, m), 7.50-7.33 (5H, m), 7.22-7.04 (3H, m), 3.94-3.80 (2H, m), 3.42-3.24 (3H, m), 3.06-3.00 (2H, m), 2.88-2.75 (1H, m), 1.25-1.00 (7H, m), 0.44 (1H, brs), 0.35-0.20 (2H, m), -0.14 (1H, brs). MS (ESI, m/z) 542 (M+H) ⁺ .	0.017
1-65		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.85-7.56 (7H, m), 7.47-7.23 (6H, m), 7.17 (1H, d, J=7.5Hz), 3.84 (1H, brs), 3.74-3.72 (1H, m), 3.43-3.18 (3H, m), 3.07-2.90 (2H, m), 2.78-2.68 (1H, m), 1.16-1.13 (6H, m), 0.95 (1H, brs), 0.45 (1H, brs), 0.22 (2H, brs), -0.18 (1H, brs). MS (ESI, m/z) 542 (M+H) ⁺ .	0.016

表25

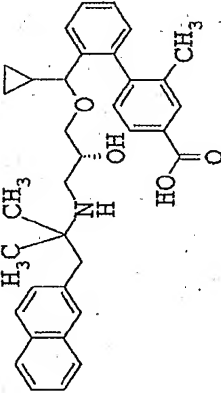
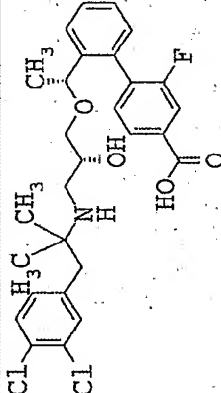
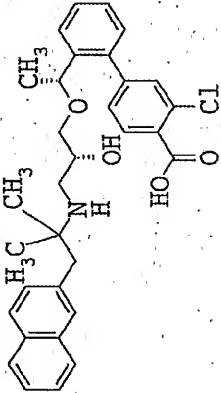
1-66		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90-7.57 (7H, m), 7.50-7.33 (5H, m), 7.24-7.07 (2H, m), 3.87-3.85 (1H, m), 3.70 (1H, brs), 3.57-3.53 (1H, m), 3.31-3.17 (2H, m), 2.95-2.80 (2H, m), 2.77-2.65 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.12-1.05 (6H, brs), 0.95 (1H, brs), 0.38 (1H, brs), 0.30-0.20 (2H, m), -0.34 (1H, brs). MS (ESI, m/z) 538 (M+H) ⁺ .	0.017
1-67		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.70 (1H, d, J=6.8Hz), 7.58-7.47 (4H, m), 7.39-7.27 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=6.8Hz), 4.30 (1H, brs), 3.70 (1H, brs), 3.13 (2H, brs), 2.88-2.75 (3H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 1.22 (3H, brs), 1.06 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 534 (M+H) ⁺ .	0.019
1-68		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.89-7.82 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.62-7.33 (7H, m), 7.25-7.18 (3H, m), 4.56 (1H, q, J=6.2Hz), 3.88 (1H, brs), 3.24-3.17 (2H, m), 3.08-3.03 (3H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 1.19 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 532 (M+H) ⁺ .	0.003

表26

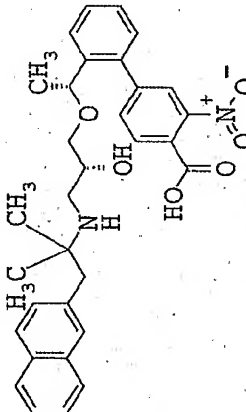
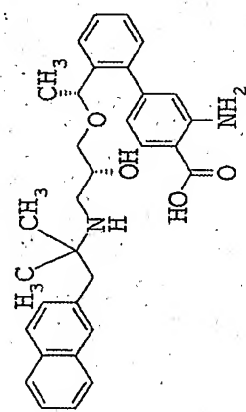
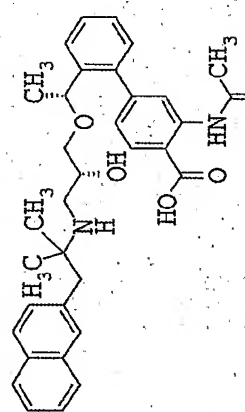
1-69		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.90-7.75 (5H, m), 7.59-7.35 (8H, m), 7.24 (1H, d, J=7.7Hz), 4.55 (1H, q, J=6.5Hz), 3.87 (1H, brs), 3.24-3.23 (2H, m), 3.05 (3H, brs), 2.83-2.73 (1H, m), 1.27 (3H, d, J=6.5Hz), 1.17 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 543 (M+H) ⁺ .	0.002
1-70		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.88-7.77 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.55-7.28 (6H, m), 7.15 (1H, d, J=7.7Hz), 6.61 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=8.0Hz), 4.55 (1H, q, J=6.6Hz), 3.70 (1H, brs), 3.16-3.14 (2H, m), 2.89 (2H, brs), 2.84-2.83 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, s). MS (ESI, m/z) 513 (M+H) ⁺ .	0.005
1-71		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 8.42 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.87-7.81 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.53-7.29 (6H, m), 7.16 (1H, d, J=7.4Hz), 6.88 (1H, d, J=7.9Hz), 4.57 (1H, q, J=6.3Hz), 3.84 (1H, brs), 3.17-3.16 (2H, m), 3.06 (3H, brs), 2.81-2.79 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.19 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 555 (M+H) ⁺ .	0.005

表27

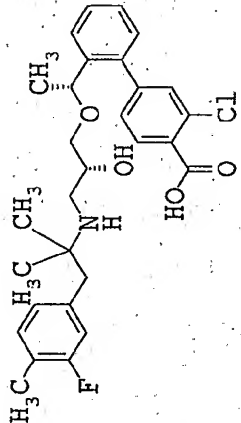
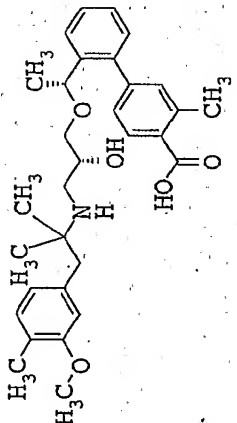
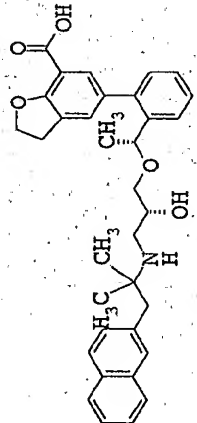
1-72		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl ₃) 8.01 (1H, d, J=6.7Hz), 7.60-7.54 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=7.3Hz), 7.35 (1H, t, J=7.5Hz), 7.24-7.17 (3H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 4.55 (1H, q, J=6.0Hz), 3.85 (1H, brs), 3.60 (1H, brs), 3.21-3.17 (1H, m), 3.03-2.95 (1H, m), 2.87 (2H, s), 2.77-2.68 (1H, m), 2.19 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.0Hz), 1.13 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺ .	0.015
1-73		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, d, J=8.1Hz), 7.37 (1H, t, J=7.7Hz), 7.30-7.25 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=7.7Hz), 7.06-7.04 (3H, m), 4.56 (1H, q, J=6.6Hz), 4.20 (1H, brs), 3.79 (3H, s), 3.38-2.78 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.37 (3H, brs), 1.28-1.26 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 506 (M+H) ⁺ .	0.007
1-74		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.88-7.78 (3H, m), 7.68-7.29 (9H, m), 7.19-7.16 (1H, d, J=7.7Hz), 4.62 (2H, t, J=8.8Hz), 4.51 (1H, q, J=6.2Hz), 3.71 (1H, brs), 3.23 (2H, t, J=8.8Hz), 3.17-3.15 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.83-2.75 (1H, m), 2.64-2.60 (1H, m), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, s). MS (ESI, m/z) 540 (M+H) ⁺ .	0.011

表28

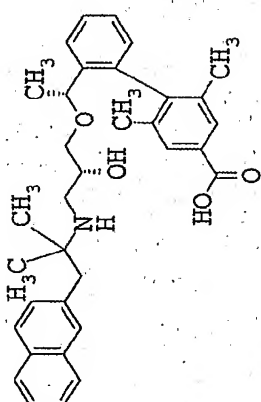
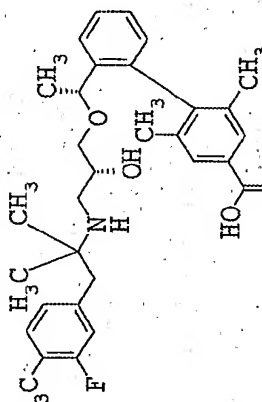
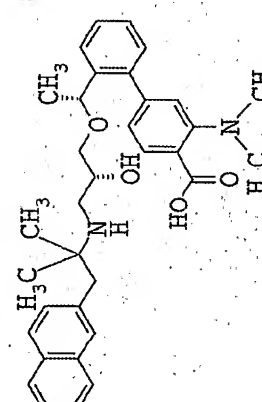
1-75		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.85-7.66(6H, m), 7.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.47-7.33(5H, m), 6.97(1H, d, J=7.4Hz), 3.97(1H, q, J=6.2Hz), 3.68(1H, brs), 3.21-3.15(2H, m), 2.86(2H, s), 2.81-2.77(1H, m), 2.64-2.62(1H, m), 2.01(3H, s), 1.91(3H, s), 1.09(3H, d, J=6.2Hz), 1.04(3H, s), 1.03(3H, s). MS (ESI, m/z) 526 (M+H) ⁺ .	0.012
1-76		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.71(2H, d, J=7.3Hz), 7.56(1H, d, J=7.7Hz), 7.44-7.30(2H, m), 7.10(1H, t, J=8.0Hz), 6.98-6.86(3H, m), 3.94(1H, q, J=6.3Hz), 3.63(1H, brs), 3.17-3.16(2H, m), 2.75-2.71(1H, m), 2.65(2H, brs), 2.57-2.53(1H, m), 2.17(3H, s), 2.02(3H, s), 1.93(3H, s), 1.11(3H, d, J=6.3Hz), 0.99(3H, s), 0.98(3H, s). MS (ESI, m/z) 508 (M+H) ⁺ .	0.022
1-77		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.98(1H, d, J=8.1Hz), 7.87-7.76(2H, m), 7.66(1H, s), 7.57-7.33(8H, m), 7.24-7.20(2H, m), 4.42(1H, q, J=6.2Hz), 4.06-4.02(1H, m), 3.68(2H, brs), 3.16-3.11(1H, m), 2.83-2.80(8H, m), 2.73-2.67(1H, m), 1.28(3H, d, J=6.2Hz), 1.01(3H, s), 0.99(3H, s). MS (ESI, m/z) 541 (M+H) ⁺ .	0.021

表29

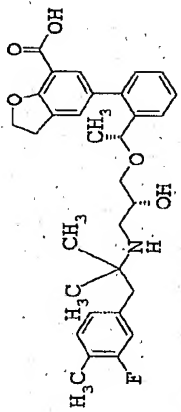
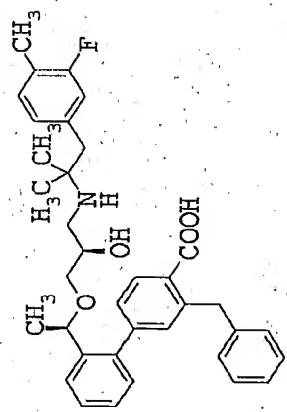
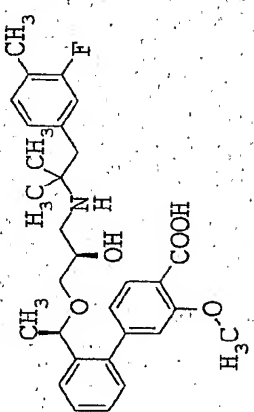
1-78		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.48-7.46 (1H, d, J=7.7Hz), 7.40-7.25 (4H, m), 7.14-7.09 (2H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 4.58 (2H, q, J=8.8Hz), 4.46 (1H, q, J=6.3Hz), 3.65 (1H, brs), 3.20 (2H, t, J=8.8Hz), 3.14-3.09 (2H, m), 2.72-2.67 (3H, m), 2.53-2.51 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.25 (3H, d, J=6.3Hz), 0.98 (3H, s), 0.97 (3H, s). MS (ESI, m/z) 522 (M+H) ⁺ .	0.020
1-79		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.70 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46-7.23 (3H, m), 7.22-7.04 (8H, m), 6.92-6.87 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 4.44 (1H, d, J=14.4Hz), 4.35 (1H, q, J=6.5Hz), 4.33 (1H, d, J=14.4Hz), 3.63-3.61 (1H, m), 3.04-2.97 (2H, m), 2.71-2.65 (3H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.12 (3H, d, J=6.5Hz), 0.97 (3H, s), 0.96 (3H, s). MS (ESI, m/z) 570 (M+H) ⁺ .	0.004
1-80		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.63 (1H, d, J=7.9Hz), 7.53-7.41 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, J=7.5, 7.5, 1.2Hz), 7.21-7.13 (2H, m), 6.95-6.85 (4H, m), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.79 (3H, s), 3.71-3.70 (1H, m), 3.13-3.11 (2H, m), 2.88-2.86 (1H, m), 2.75 (2H, s), 2.64-2.59 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s). MS (ESI, m/z) 494 (M+H) ⁺ .	0.027

表30

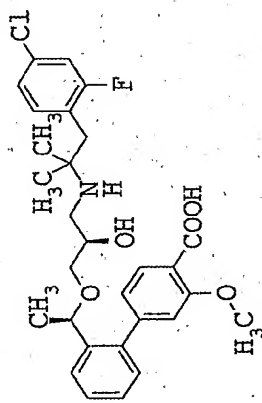
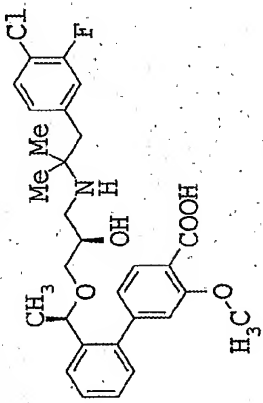
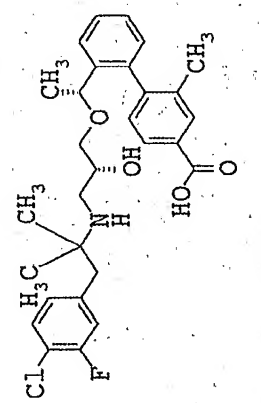
1-81		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.64 (1H, d, J=7.9Hz), 7.52 (1H, d, J=7.9Hz), 7.43-7.16 (6H, m), 6.93 (1H, s), 6.88-6.86 (1H, m), 4.47 (1H, q, J=6.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.66-3.64 (1H, m), 3.11-3.10 (2H, m), 2.80-2.74 (2H, m), 2.58-2.53 (1H, m), 1.28 (3H, d, J=6.4Hz), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s). MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.026
1-82		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.57-7.22 (6H, m), 7.07-6.89 (3H, m), 4.49 (1H, q, J=6.2Hz), 3.83 (3H, s), 3.68-3.67 (1H, m), 3.15-3.13 (2H, m), 2.82-2.77 (3H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 1.31 (3H, d, J=6.2Hz), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s). MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.027
1-83		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.89 (1H, brs), 7.80 (1H, t, J=8.1Hz), 7.55 (1H, t, J=6.1Hz), 7.44 (1H, t, J=7.5Hz), 7.37-7.24 (3H, m), 7.20-7.06 (3H, m), 4.20 and 4.02 (1H, q, J=6.2Hz), 3.58 (1H, brs), 3.20-3.03 (3H, m), 2.66 (3H, brs), 2.08 and 2.03 (3H, s), 1.19 and 1.13 (3H, d, J=6.2Hz), 0.96 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺ .	0.016

表31

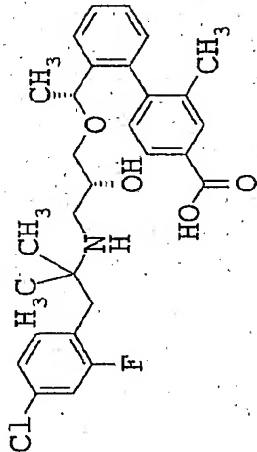
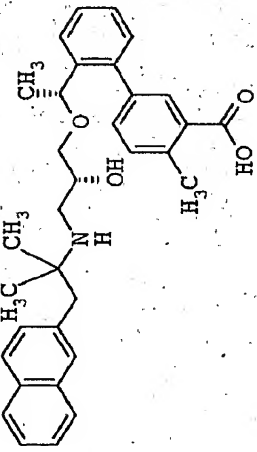
1-84		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90 (1H, brs), 7.80 (1H, t, J=8.5Hz), 7.55 (1H, t, J=6.3Hz), 7.47-7.32 (3H, m), 7.25-7.02 (4H, m), 4.21 and 4.02 (1H, q, J=6.6Hz), 3.59 (1H, brs), 3.18-3.04 (3H, m), 2.70-2.64 (3H, m), 2.09 and 2.03 (3H, s), 1.19 and 1.13 (3H, d, J=6.6Hz), 0.97 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺ .	0.022
1-85		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.88-7.80 (3H, m), 7.69-7.68 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.8, 1.3Hz), 7.50-7.26 (7H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.5, 1.3Hz), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.78 (1H, m), 3.17 (2H, d, J=5.6Hz), 2.98 (2H, s), 2.91 (1H, dd, J=12, 3.5Hz), 2.69 (1H, dd, J=12, 8.2Hz), 2.56 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.13 (3H, s), 1.12 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺ .	0.004

表32

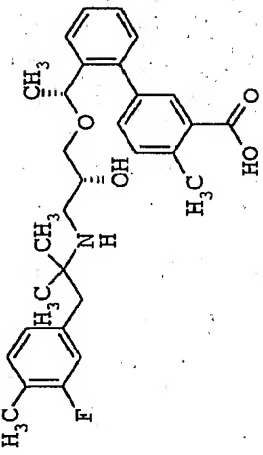
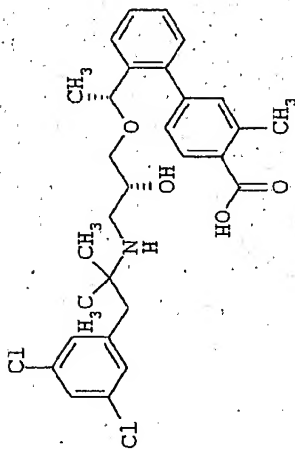
1-86		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.66 (1H, d, J=1.9Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.7, 1.3Hz), 7.42 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.4Hz), 7.35-7.25 (3H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=11, 1.2Hz), 6.90 (1H, dd, J=7.7, 1.4Hz), 4.46 (1H, q, J=6.3Hz), 3.74 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.6Hz), 2.84 (1H, dd, J=12, 3.5Hz), 2.77 (2H, s), 2.62 (1H, dd, J=12, 8.1Hz), 2.55 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s). MS (ESI, m/z) 494 (M+H) ⁺ .	0.014
1-87		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.47-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, 7.2, 7.2, 1.2Hz), 7.25 (2H, d, 1.9Hz), 7.20-7.13 (3H, m), 4.47 (1H, q, J=6.5Hz), 3.75-3.60 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.6Hz), 2.85-2.65 (3H, m), 2.60-2.55 (4H, m), 1.28 (3H, d, J=6.2Hz), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s) MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.014

表33

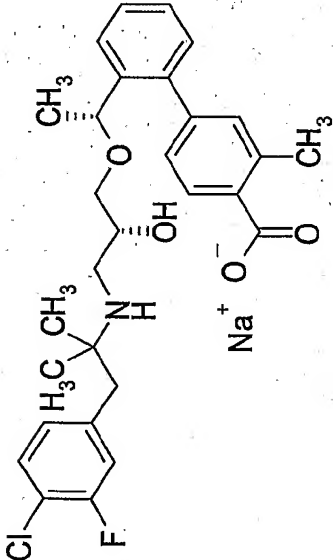
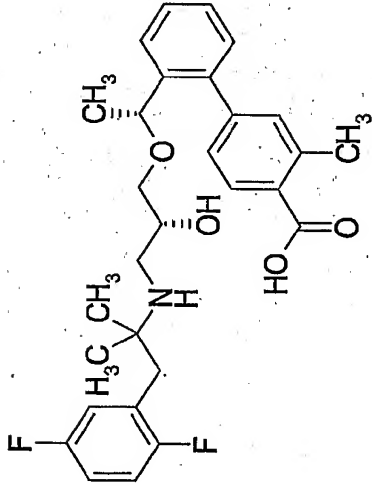
1-88		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.57 (1H, d, J=8.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.1Hz), 7.38 (2H, q, J=7.9Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.20 (1H, d, J=10.7Hz), 7.13 (1H, d, J=7.6Hz), 7.03-6.92 (3H, m), 4.48 (1H, q, J=6.3Hz), 3.57-3.49 (1H, m), 3.08 (2H, d, J=5.6Hz), 2.64-2.54 (3H, m), 2.52-2.37 (4H, m), 1.25 (3H, d, J=6.3Hz), 0.93 (3H, s), 0.91 (3H, s) MS (ESI, m/z) 514 (M+2H-Na) ⁺	0.014
1-89		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.74 (1H, d, J=7.9Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.40 (1H, ddd, J=7.9, 7.9, 1.4Hz), 7.31 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz), 7.17-7.04 (6H, m), 4.45 (1H, q, J=6.5Hz), 3.58-3.52 (1H, m), 3.09 (2H, d, J=5.6Hz), 2.64-2.60 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.46-2.40 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.5Hz), 0.96 (3H, s), 0.94 (3H, s) MS (ESI, m/z) 498 (M+H) ⁺	0.271

表36

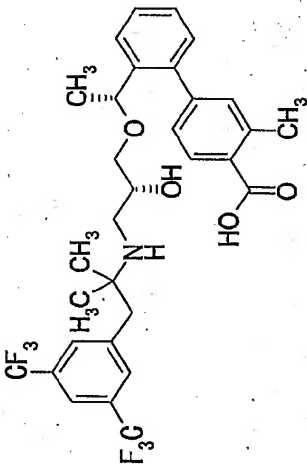
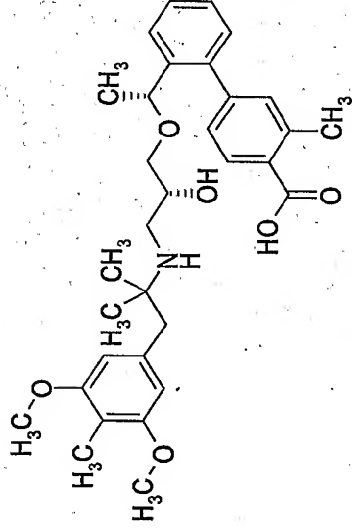
1-94		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.92-7.85 (4H, m), 7.55-7.31 (3H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 4.46 (1H, q, J=6.6Hz), 3.61 (1H, m), 3.12 (2H, d, J=5.1Hz), 2.92-2.68 (3H, m), 2.56 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 1.02-0.99 (6H, m) MS (ESI, m/z) 598 (M+H) ⁺	0.028
1-95		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.87-7.82 (1H, m), 7.54-7.33 (3H, m), 7.20-7.15 (3H, m), 6.43 (2H, s), 4.48 (1H, q, J=6.6Hz), 3.73 (6H, s), 3.71-3.70 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=4.4Hz), 2.91-2.72 (3H, m), 2.57 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.12 (3H, s), 1.10 (3H, s) MS (ESI, m/z) 536 (M+H) ⁺	

表37

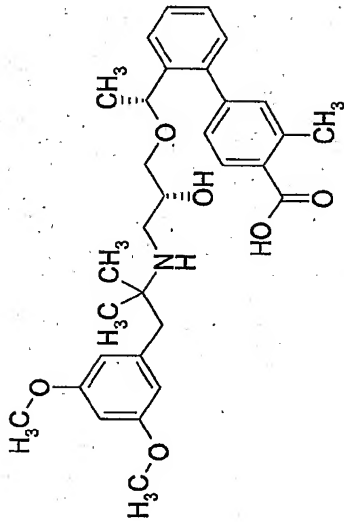
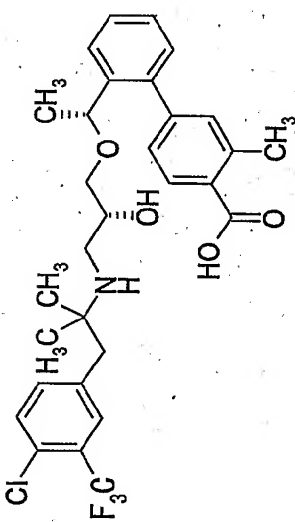
1-96		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) : 7.85-7.82 (1H, m), 7.55-7.32 (3H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 6.38-6.33 (3H, m), 4.48 (1H, m), 3.70 (6H, s), 3.15-3.12 (2H, m), 2.56-2.654 (3H, m), 1.27 (3H, t, J=6.6Hz) 1.10-1.03 (6H, m) MS (ESI, m/z) 522 (M+H) ⁺
1-97		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.89-7.84 (1H, m), 7.65-7.32 (6H, m), 7.20-7.17 (3H, m), 4.46 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.1Hz), 2.89-2.72 (3H, m), 2.58-2.54 (4H, m), 1.27 (3H, d, J=6.6Hz), 1.04 (3H, s), 1.02 (3H, s) MS (ESI, m/z) 564 (M+H) ⁺ 0.106

表38

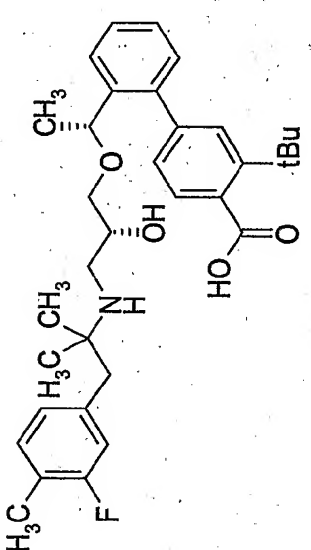
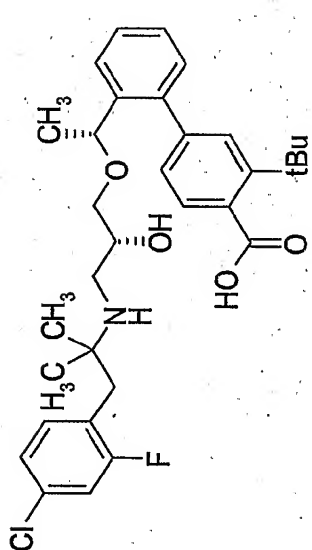
1-98		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.54 (1H, dd, J=7.7, 1.1Hz), 7.47 (1H, d, J=8.1Hz), 7.44-7.31 (2H, m), 7.22-7.13 (4H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 4.49 (1H, q, J=6.3Hz), 3.82-3.80 (1H, m), 3.21-3.19 (2H, m), 2.95-2.85 (3H, m), 2.74-2.67 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.12 (6H, s) MS (ESI, m/z) 536 (M+H) ⁺	0.013
1-99		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.55-7.29 (6H, m), 7.22-7.10 (4H, m), 4.48 (1H, q, J=6.4Hz), 3.77-3.75 (1H, m), 3.19-2.65 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.29 (3H, d, J=6.4Hz), 1.08 (6H, s) MS (ESI, m/z) 556 (M+H) ⁺	0.023

表 39

1-100		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.55-7.44 (9H, m), 7.08-7.06 (1H, m), 4.48 (1H, q, J=6.4Hz), 3.76-3.71 (1H, m), 3.19-3.17 (2H, m), 2.87-2.64 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.30 (3H, d, J=6.4Hz), 1.11 (6H, s) MS (ESI, m/z) 556 (M+H) ⁺	0.017
1-101		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.65-7.60 (2H, m), 7.53-7.29 (3H, m), 7.24-6.91 (5H, m), 4.19 (1H, q, J=6.6Hz), 3.82-2.57 (10H, m), 2.19 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=6.6Hz), 1.13 (3H, s), 1.07 (3H, s) MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺	0.016

表40

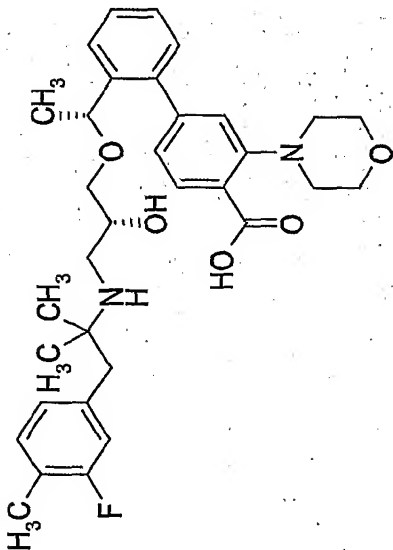
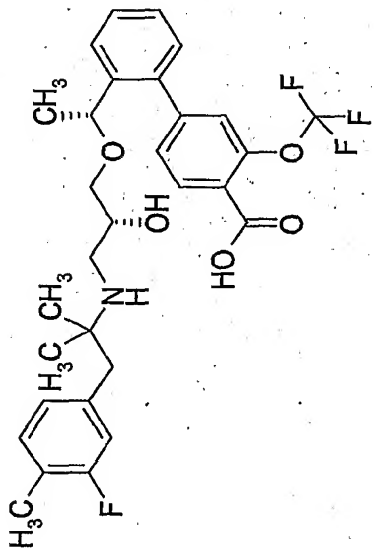
1-102		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90 (1H, d, J=7.8Hz), 7.55 (1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 7.48-7.31 (3H, m), 7.23-7.12 (3H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 4.43 (1H, q, J=6.2Hz), 3.77-3.63 (5H, m), 3.12-3.07 (6H, m), 2.75-2.47 (4H, m), 2.18 (3H, s), 1.30 (3H, d, J=6.2Hz), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s) MS (ESI, m/z) 565 (M+H) ⁺	0.014
1-103		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.84 (1H, d, J=7.9Hz), 7.55-7.32 (4H, m), 7.21-7.15 (3H, m), 6.96-6.89 (2H, m), 4.47 (1H, q, J=5.9Hz), 3.84-3.83 (1H, m), 3.31-2.72 (6H, m), 2.17 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=5.9Hz), 1.12 (6H, s) MS (ESI, m/z) 564 (M+H) ⁺	0.003

表41

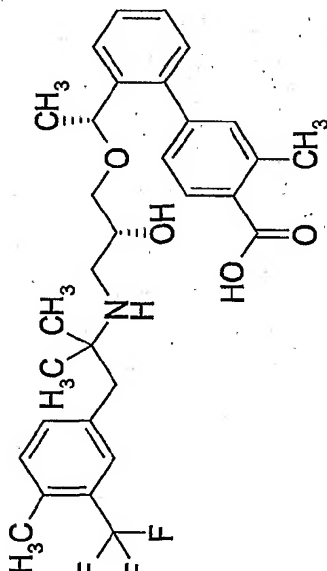
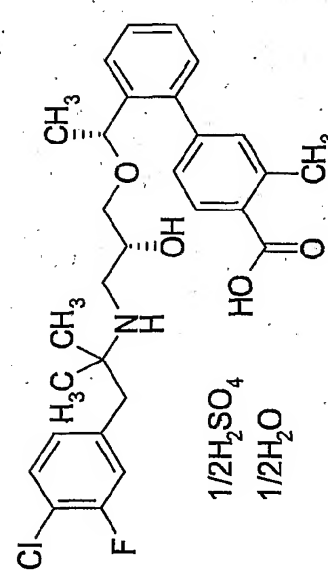
1-104		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=6.9Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.37-7.28 (3H, m), 7.20-7.12 (3H, m), 4.46 (1H, q, J=6.5Hz), 3.75-3.60 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.6Hz), 2.85-2.75 (3H, m), 2.65-2.55 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=6.5Hz), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s) MS (ESI, m/z) 544 (M+H) ⁺	0.028
1-105		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.87 (1H, d, J=7.9Hz), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.50-7.40 (2H, m), 7.35 (1H, dd, 7.5, 7.5Hz), 7.25 (1H, d, 10.5Hz), 7.21-7.14 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz), 4.46 (1H, q, J=6.3Hz), 3.80-3.65 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.4Hz), 2.95-2.75 (3H, m), 2.70-2.55 (4H, m), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.08 (3H, s), 1.07 (3H, s) MS (ESI, m/z) 514 (M+H-1/2H ₂ SO ₄ -1/2H ₂ O) ⁺	0.009

表42

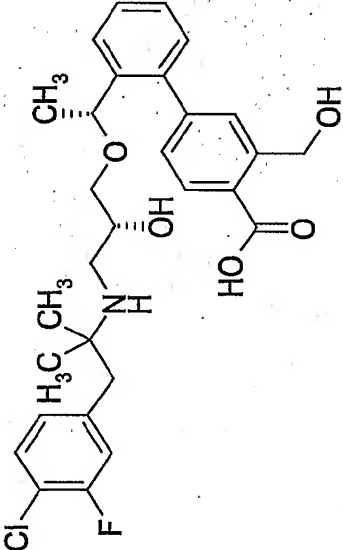
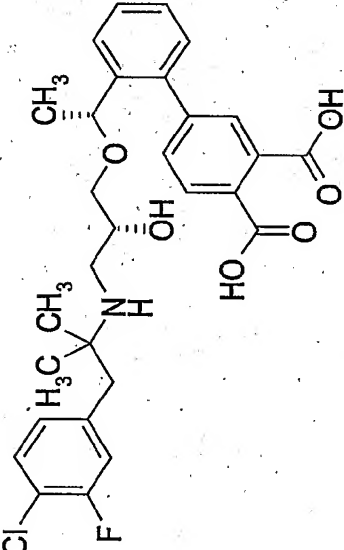
1-106		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.87 (1H, d, J=7.6Hz), 7.54 (1H, d, J=7.7Hz), 7.49-7.37 (3H, m), 7.34 (1H, dd, 7.4, 7.4Hz), 7.25 (1H, d, 10.5Hz), 7.22-7.13 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 4.73 (2H, s), 4.49 (1H, q, J=6.3Hz), 3.75-3.60 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.6Hz), 2.90-2.75 (3H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, s) MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺	0.020
1-107		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.26 (1H, d, J=7.9Hz), 8.12 (1H, d, J=1.8Hz), 7.60-7.42 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.29 (1H, d, 10.7Hz), 7.23 (1H, d, 7.6Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 4.45 (1H, q, J=6.3Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.20-2.71 (6H, m), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 1.14 (6H, s) MS (ESI, m/z) 544 (M+H) ⁺	0.200

表43

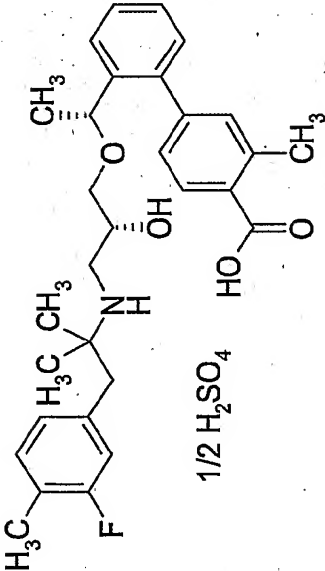
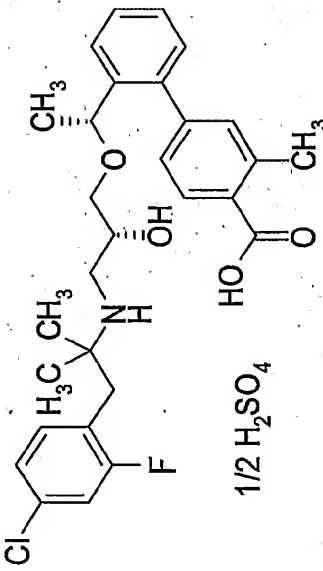
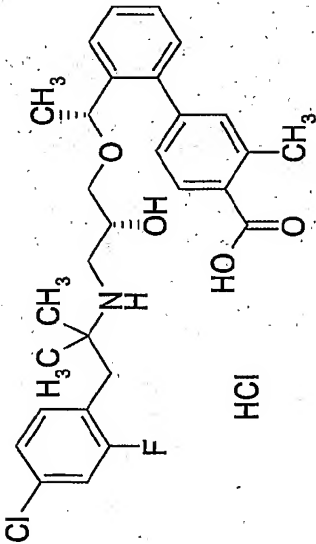
1-108	 <p>1/2 H₂SO₄</p>	¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.85 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.1, 7.8Hz), 7.45 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 0.9Hz), 7.35 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4Hz), 7.19-7.16 (4H, m), 6.98-6.90 (2H, m), 4.48 (1H, q, J=6.5Hz), 3.76 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=5.8Hz), 2.91-2.88 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.66-2.61 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.19 (s, 3H), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.08 (3H, s), 1.07 (3H, s) MS (ESI, m/z) 494 (M+H-1/2H ₂ SO ₄) ⁺	0.014
1-109	 <p>1/2 H₂SO₄</p>	¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.88 (1H, d, J=8.1Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 7.46 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.2Hz), 7.41-7.29 (4H, m), 7.24-7.18 (3H, m), 4.47 (1H, q, J=6.3Hz), 3.74 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=5.3Hz), 2.91-2.84 (3H, m), 2.68-2.61 (1H, m), 2.57 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.5Hz), 1.08 (6H, s) MS (ESI, m/z) 514 (M+H-1/2H ₂ SO ₄) ⁺	0.015

表44

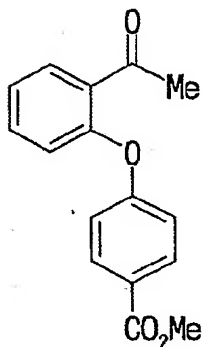
1-110	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 12.89 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7.6Hz), 7.58 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49-7.44 (3H, m), 7.39-7.19 (5H, m), 4.48 (1H, q, J=6.2Hz), 3.92 (1H, m), 3.20-2.97 (5H, m), 2.79 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.50 (3H, s), 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.18 (6H, m) MS (ESI, m/z) 514 (M+H-Cl) ⁺ . 0.026
-------	--	---

実施例 2-1

4- [2- [(1R) - [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安息香酸

5 工程 1

4- (2-アセチルフェノキシ) 安息香酸メチル

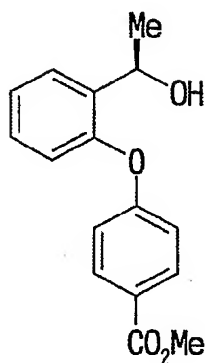


2'-フルオロアセトフェノン(10.6 g)、4-ヒドロキシ安息香酸メチル(11.7 g) 及び炭酸カリウム(11.2 g)をジメチルアセトアミド(70 ml)に懸濁させ、140℃で1
10 日攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=7：1) にて精製し、表記化合物(8.62 g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 8.03(2H, d, J=6.6Hz), 7.88(1H, m), 7.50(1H, m),
15 7.27(1H, m), 7.01-6.98(3H, m), 3.90(3H, s), 2.57(3H, s).

工程 2

4- [2- ((1R) -ヒドロキシエチル) フェノキシ] 安息香酸メチル

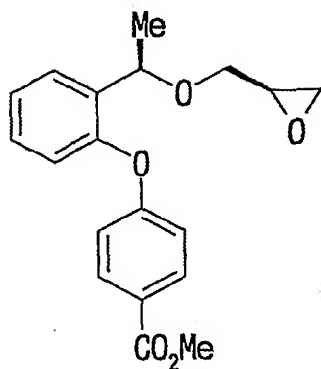


工程1で得られた4-(2-アセチルフェノキシ)安息香酸メチル(3.0g)、ジクロ
 ロ[(S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル][(S)-
 -1,1'-ビス(p-メトキシフェニル)-2-イソプロピルエタン-1,2-ジ
 5 アミン]ルテニウム(II)(68 mg)及びカリウム-tert-ブトキシド(301 mg)をイ
 ソプロパノール(30 ml)に懸濁させ、室温で4.5時間中圧水素添加(3.0 kgf/cm²)し
 た。反応混合物に水(150 ml)を加え、酢酸エチル(150 ml)で抽出し、飽和食塩水で洗
 浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、得られた残渣をテト
 ラヒドロフラン(60 ml)及びメタノール(60 ml)に溶解させ、4N-水酸化リチウム(15
 10 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1N-塩酸(120 ml)を加えた
 後、酢酸エチル(150 ml)で抽出した。有機層を水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で順次
 洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール
 (100 ml)に溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン(142 mg)及び1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(2.49 g)を加えて、26時間攪
 15 拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ
 ン：酢酸エチル=5:1~4:1)にて精製して、表記化合物(2.63g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 8.00(2H, d, J=7.7Hz), 7.59(1H, m), 7.30-7.21(2H, m),
 6.97-6.91(3H, m), 5.13(1H, d, J=6.5Hz), 3.90(3H, s), 1.48(3H, d, J=6.5Hz).

工程3

20 4-[2-[(1R)-((R)-オキシラニルメトキシ)エチル]フェノキシ]安
 息香酸メチル

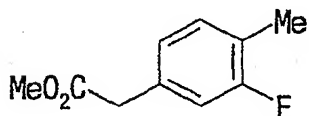


工程2で得られた4-[2-((1R)-ヒドロキシエチル)フェノキシ]安息香酸メチル(3.62 g)をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解させ、氷冷した後、水素化ナトリウム(471 mg、60%油性)を加えて3分間攪拌した。次いで、(R)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート(3.62 g)及びジメチルスルホキシド(3 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液(80 ml)を加え、酢酸エチル(150 ml)で抽出した。有機層を水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1～3：1)にて精製して、表記化合物(315 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.99 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, m), 7.31-7.23 (2H, m), 6.96-6.90 (3H, m), 4.80 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.51 (1H, m), 1.41 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

工程4

15 (3-フルオロ-4-メチルフェニル)酢酸メチル

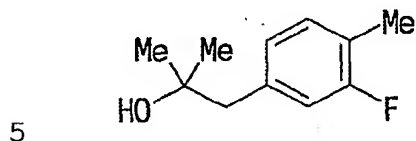


(3-フルオロ-4-メチルフェニル)酢酸(105.3 g)をメタノール(740 ml)に溶解させ、濃硫酸(9.9 ml)を加えて85℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチル(1 L)で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して、表記化合物(114.2 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.14-7.10 (1H, m), 6.96-6.93 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.25-2.24 (3H, s).

工程 5

1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-オール



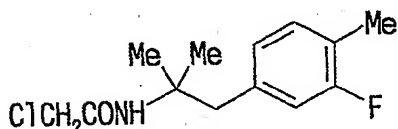
工程 4 で得られた (3-フルオロ-4-メチルフェニル) 酢酸メチル (114.2 g) をテトラヒドロフラン (800 ml) に溶解させ、 0°C でアルゴン気流中 1 M-臭化メチルマグネシウム (1.56 L) を滴下した。その後室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (155 ml) を滴下した後、硫酸マグネシウム (280 g) を加えた。

10 反応混合物を濾過し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、表記化合物 (130.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.11-7.08 (1H, m), 6.88-6.86 (2H, m), 2.71 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.22 (6H, s).

工程 6

15 2-クロロ-N-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アセトアミド

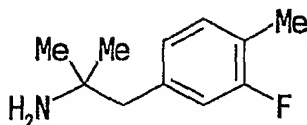


工程 5 で得られた 1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-オール (130.1 g) を、クロロアセトニトリル (139 ml) 及び酢酸 (115 ml) に溶解させ、氷冷下で濃硫酸 (33.4 ml) を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、氷冷下で 4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (160 ml) を滴下し、トルエンで 2 回、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 10% 食塩水で 2 回洗浄し、減圧濃縮して表記化合物 (131.6 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.10-7.06 (1H, m), 6.80-6.76 (2H, m), 6.19 (1H, brs), 3.95 (2H, s), 3.00 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.37 (6H, s).

工程 7

[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミン



- 5 工程 6 で得られた 2-クロロ-N-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アセトアミド (131.6 g) を酢酸 (200 ml) 及びエタノール (1 L) に溶解させ、チオウレア (46.6 g) を加えて 100℃ で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した結晶を濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣に 4 N-水酸化ナトリウム (300 ml) を加えてトルエンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で
- 10 洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル (1 L) に溶解させ、氷冷下で 4 N-塩酸/酢酸エチル溶液 (255 ml) を滴下した。一時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をトルエンと 4 N-水酸化ナトリウム水溶液の混合液に加えた。トルエン層を分離し、水で 2 回洗浄し、減圧濃縮して表記化合物 (57.9 g) を得た。

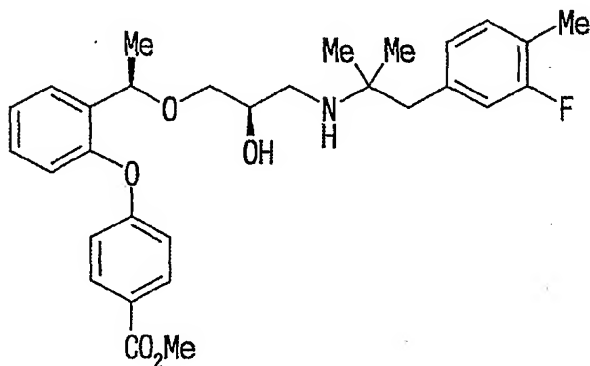
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.11-7.07 (1H, m), 6.85-6.82 (2H, m), 2.61 (2H, s),

- 15 2.25 (3H, s), 1.11 (6H, s).

MS (APCI, m/z) 182 ($M+H$) $^+$.

工程 8

- 4 - [2 - [(1 R) - [(2 R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル
- 20



工程 3 で得られた 4- [2- [(1 R) - ((R) - オキシラニルメトキシ) エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル (109 mg) をトルエン (3 ml) に溶解させ、工程 7 で得られた [1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミン (87 mg) 及び過塩素酸リチウム (51 mg) を順次加え、室温で 15 時間攪拌した。

- 5 反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、表記化合物 (193 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.99 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=5.4, 2.1\text{Hz}$),

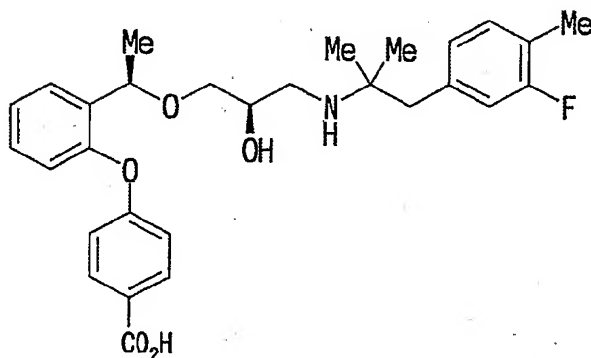
7.35-7.20 (2H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.00-6.80 (5H, m), 4.72 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$),

- 10 4.20-4.10 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.50-3.35 (2H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 3.10-2.80 (3H, m), 2.22 (3H, s), 1.40-1.20 (9H, m).

MS (ESI, m/z) 510 ($M+H$) $^+$.

工程 9

- 4- [2- [(1 R) - [(2 R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] 安息香酸



- 工程 8 で得られた 4- [2- [(1 R) - [(2 R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロ
- 20 ロポキシ] エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル (185 mg) をメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解させ、2 N-水酸化ナトリウム (1.5 ml) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を水で希釈し、10% クエン酸水溶液を加えて、析出した沈殿物を濾取することにより、表記化合物 (152 mg) を

得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 7.93 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
 7.40–7.25 (2H, m), 7.20–7.10 (1H, m), 7.05–6.85 (5H, m), 4.68 (1H, q, $J=6.3\text{Hz}$),
 3.80–3.65 (1H, m), 3.24 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.85–2.55 (4H, m), 2.19 (3H, s)
 5 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s).

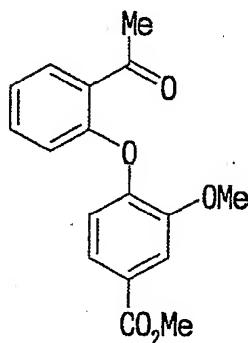
MS (ESI, m/z) 496 ($M+H$) $^+$.

実施例 2-2

- 4- [2- [1- [(2R)-3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
 -2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]
 10 フェノキシ] -3-メトキシ安息香酸

工程 1

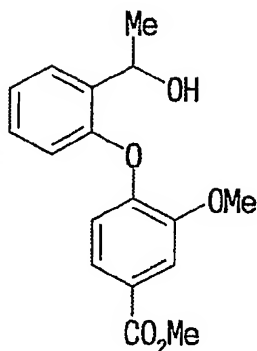
4- (2-アセチルフェノキシ) -3-メトキシ安息香酸メチル



- 2'-フルオロアセトフェノン(1.38 g)及び4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香
 15 酸メチル(1.82 g)をジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解させ、炭酸カリウム(1.45 g)
 を加えて100℃で15時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチル
 で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて得
 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1)
 にて精製し、表記化合物(1.25 g)を得た。

20 工程 2

4- [2- (1-ヒドロキシエチル) フェノキシ] -3-メトキシ安息香酸メチル

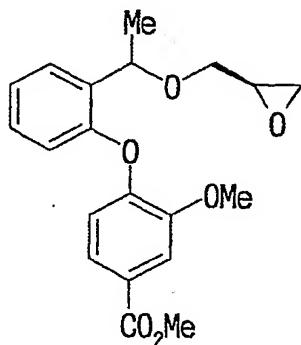


工程 1 で得られた 4 - (2 - アセチルフェノキシ) - 3 - メトキシ安息香酸メチル (1.24 g) をメタノール (20 ml) に溶解させ、氷冷した後、水素化ホウ素ナトリウム (312 mg) を加えて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出
 5 した。有機層を 5 % クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、表記化合物 (834 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.70-7.50 (3H, m), 7.25-7.10 (2H, m),
 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=6.6, 1.5\text{Hz}$), 5.25-5.15 (1H, m), 3.94 (3H, s),
 10 3.93 (3H, s), 2.53 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 1.53 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

工程 3

3 - メトキシ - 4 - [2 - [1 - ((R) - オキシラニルメトキシ) エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル

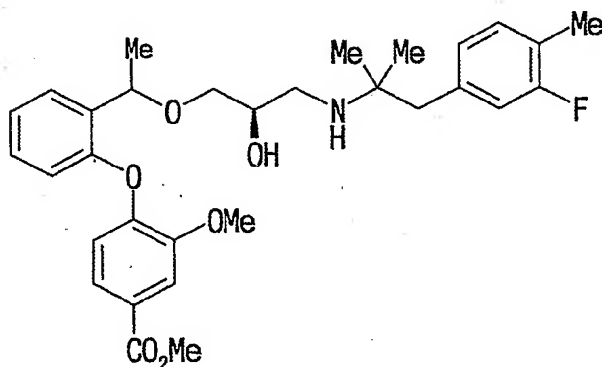


15 工程 2 で得られた 4 - [2 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] - 3 - メトキシ安息香酸メチル (660 mg) より、実施例 2 - 1 の工程 3 と同様にして、表記化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.70–7.50 (3H, m), 7.25–7.15 (2H, m), 6.80–6.70 (2H, m), 4.87 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.91 (6H, s), 3.60–3.50 (1H, m), 3.40–3.25 (1H, m), 3.15–3.10 (1H, m), 2.80–2.70 (1H, m), 2.60–2.50 (1H, m), 1.45–1.40 (3H, m).

工程 4

- 5 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] - 3-メトキシ安息香酸メチル



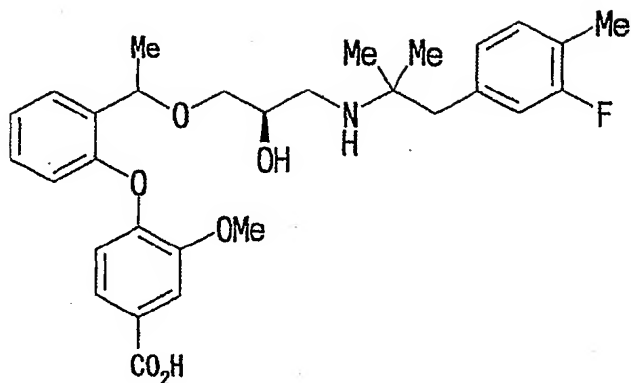
- 10 工程3で得られた3-メトキシ-4- [2- [1- ((R) - オキシラニルメトキシ) エチル] フェノキシ] 安息香酸メチル(146 mg)、実施例2-1の工程7で得られた1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミン(89 mg)より、実施例2-1の工程8と同様にして、表記化合物(189 mg)を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) 7.65–7.45 (3H, m), 7.25–7.00 (3H, m), 6.85–6.70 (4H, m), 4.83 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.90 (6H, s), 3.80–3.70 (1H, m), 3.40–3.30 (2H, m), 2.85–2.55 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.45–1.35 (3H, m), 1.05 (6H, s).

MS (ESI, m/z) 540 ($M+H$) $^+$

工程 5

- 20 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェノキシ] - 3-メトキシ安息香酸



工程 4 で得られた 4 - [2 - [1 - [(2 R) - 3 - [[1 - (3 - フルオロ - 4 -
メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポ
キシ] エチル] フェノキシ] - 3 - メトキシ安息香酸メチル (180 mg) より、実施例 2
5 - 1 の工程 9 と同様にして、表記化合物 (160 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 7.70-7.45 (3H, m), 7.30-7.10 (3H, m), 7.05-6.85 (3H, m),
6.75-6.70 (1H, m), 4.81 (1H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90-3.70 (4H, m), 3.30 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
2.95-2.60 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.36 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.05 (6H, s).

MS (ESI, m/z) 496 ($M+H$) $^+$.

10 実施例 2 - 3 ~ 2 - 3 6

実施例 2 - 1 および 2 - 2 に基づいて、実施例 2 - 3 ~ 2 - 3 6 を得た。結果を表
4 5 ~ 6 0 に示す。

表 45

実施例 番号	構造式	物性データ	Reporter gene assay (μM)
2-1		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δppm , DMSO-d_6) 7.93 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.40-7.25 (2H, m), 7.20-7.10 (1H, m), 7.05-6.85 (5H, m), 4.68 (1H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 3.80-3.65 (1H, m), 3.24 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.85-2.55 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s). MS (ESI, m/z) 496 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .	0.015
2-2		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δppm , DMSO-d_6) 7.70-7.45 (3H, m), 7.30-7.10 (3H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 6.75-6.70 (1H, m), 4.81 (1H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90-3.70 (4H, m), 3.30 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.95-2.60 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.36 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.05 (6H, s). MS (ESI, m/z) 496 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .	0.021
2-3		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δppm , DMSO-d_6) 8.00-7.75 (5H, m), 7.69 (1H, s), 7.65-7.25 (6H, m), 7.15-6.95 (3H, m), 4.66 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.75-3.65 (1H, brs), 3.30-3.15 (2H, m), 3.00-2.55 (4H, m), 1.40-1.30 (3H, m), 1.07 (6H, s). MS (ESI, m/z) 528 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .	0.071

表 46

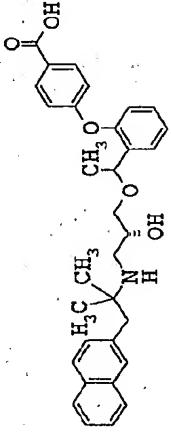
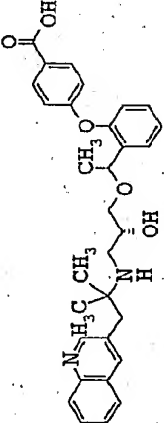
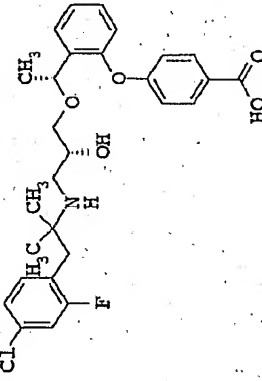
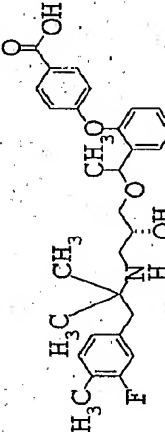
2-4		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 8.00-7.75 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.65-7.20 (6H, m), 7.10-6.85 (3H, m), 4.70 (1H, q, J=6.4Hz), 3.90-3.70 (1H, m), 3.35-3.20 (2H, m), 3.00-2.40 (4H, m), 1.31 (3H, d, J=6.4Hz), 1.10 (6H, s) MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺	0.010
2-5		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 8.74 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.05-7.80 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.64-7.25 (4H, m), 7.10-6.60 (3H, m), 4.67 (1H, q, J=6.2Hz), 3.80-3.60 (1H, m), 3.55-3.00 (2H, m), 2.95-2.55 (4H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.20-0.95 (6H, m) MS (ESI, m/z) 515 (M+H) ⁺	0.057
2-6		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.93 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60-7.50 (1H, m), 7.40-7.20 (5H, m), 7.05-6.90 (3H, m), 4.66 (1H, q, J=6.3Hz), 3.75-3.65 (1H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 2.80-2.50 (4H, m), 1.31 (3H, d, J=6.3Hz), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s) MS (ESI, m/z) 516 (M+H) ⁺	0.022
2-7		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.95 (2H, d, J=8.7Hz), 7.58 (1H, s), 7.55-7.29 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.04-6.93 (5H, m), 4.70 (1H, q, J=6.2Hz), 3.90 (1H, m), 3.30-3.26 (2H, m), 3.00-2.72 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.34 (3H, d, J=6.2Hz), 1.15 (6H, s) MS (ESI, m/z) 496 (M+H) ⁺	0.017

表 47

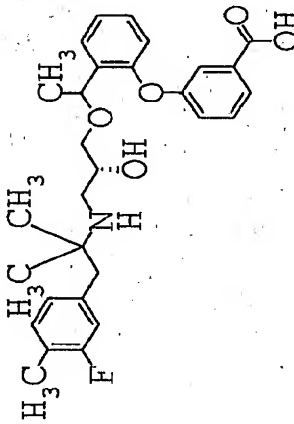
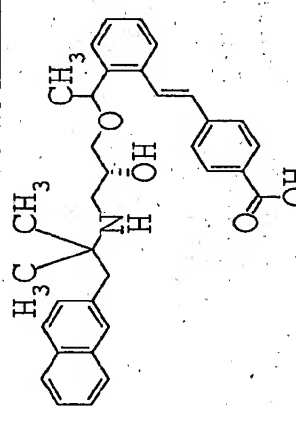
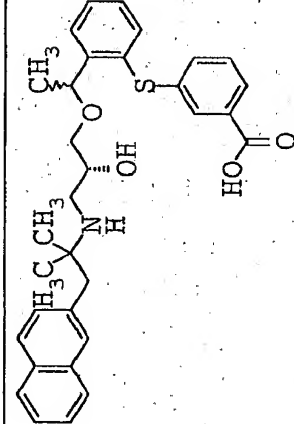
2-8		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.63 (1H, d, J=7.2Hz), 7.53 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.34-7.14 (5H, m), 6.97-6.89 (3H, m), 4.71 (1H, q, J=6.3Hz), 3.76 (1H, m), 3.32-3.21 (2H, m), 2.86-2.62 (2H, m), 2.75 (2H, s), 2.18 (3H, s), 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.05 (6H, s). MS (ESI, m/z) 496 (M+H) ⁺ .	0.054
2-9		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.95 (2H, d, J=7.7Hz), 7.85-7.66 (8H, m), 7.46-7.42 (3H, m), 7.35-7.30 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=16.2Hz), 4.99 (1H, q, J=6.5Hz), 3.91 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.93 (2H, s), 2.73 (1H, m), 1.39 (3H, d, J=6.5Hz), 1.08 (6H, s). MS (ESI, m/z) 524 (M+H) ⁺ .	0.016
2-10		¹ H-NMR (500 MHz, δ ppm, CD ₃ OD) 7.92-7.16 (15H, m), 5.07-5.02 (1H, m), 3.96-3.90 (1H, m), 3.40-3.32 (1H, m), 3.28-3.11 (4H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 1.42-1.30 (9H, m). MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.027

表 48

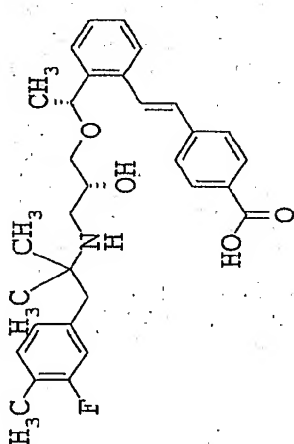
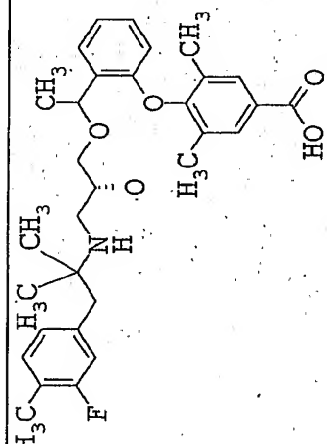
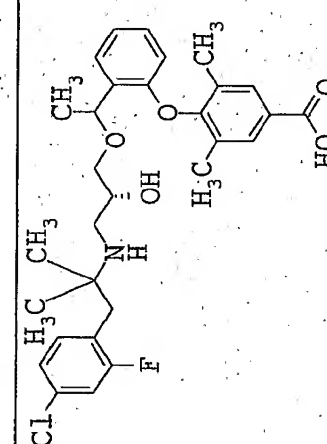
2-11		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.95 (2H, d, J=8.0Hz), 7.78-7.69 (4H, m), 7.44-7.31 (3H, m), 7.20-7.11 (2H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 4.97 (1H, q, J=6.6Hz), 3.81 (1H, brs), 3.39-3.25 (3H, m), 2.83-2.77 (1H, m), 2.66 (2H, s), 2.61-2.55 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.38 (3H, d, J=6.6Hz), 0.98 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 506 (M+H) ⁺ .	0.021
2-12		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.74-7.69 (2H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.13-6.87 (5H, m), 6.15 (1H, d, J=8.1Hz), 5.03 (1H, q, J=6.3Hz), 3.75 (1H, brs), 3.35-3.33 (3H, m), 2.78-2.76 (1H, m), 2.65-2.51 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.42 (3H, d, J=6.3Hz), 0.99 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 524 (M+H) ⁺ .	0.005
2-13		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.74-7.69 (2H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 7.09-6.98 (2H, m), 6.15 (1H, d, J=8.1Hz), 5.03 (1H, q, J=6.1Hz), 3.73 (1H, brs), 3.38-3.30 (3H, m), 2.80-2.55 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.43 (3H, d, J=6.1Hz), 0.98 (6H, brs). MS (ESI, m/z) 544 (M+H) ⁺ .	0.022

表 49

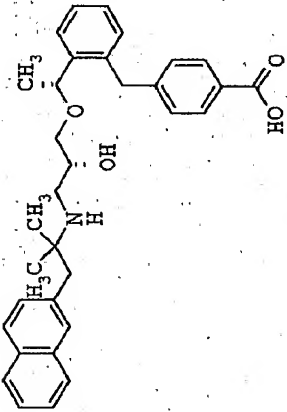
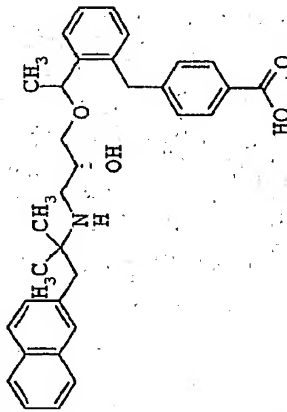
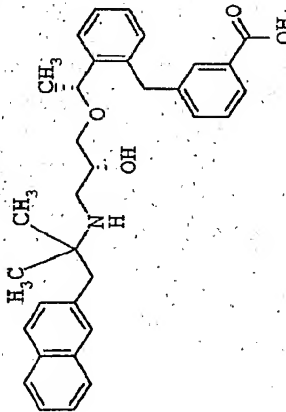
2-14		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.85-7.76 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.48-7.41 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.28-7.15 (5H, m), 4.68 (1H, q, J=6.3Hz), 4.12 (1H, d, J=16Hz), 4.07 (1H, d, J=16Hz), 3.68 (1H, m), 3.09 (2H, d, J=5.6Hz), 2.87 (2H, s), 2.77 (1H, dd, J=11, 3.5Hz), 2.57 (1H, dd, J=11, 7.7Hz), 1.15 (3H, d, J=6.3Hz), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺ .	0.053
2-14'		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.90-7.70 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.55-7.10 (9H, m), 4.68 (1H, q, J=6.2Hz), 4.10 (2H, s), 3.80-3.50 (1H, m), 3.20-2.90 (2H, m), 2.86 (2H, d, J=2.9Hz), 2.80-2.50 (2H, m), 1.15 (3H, d, J=6.3Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺ .	0.030
2-15		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.89-7.70 (6H, m), 7.52-7.34 (6H, m), 7.31-7.17 (3H, m), 4.71 (1H, q, J=6.2Hz), 4.10 (2H, s), 3.75 (1H, m), 3.16-3.07 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.84 (1H, dd, J=12, 2.9Hz), 2.64 (1H, dd, J=12, 7.7Hz), 1.18 (3H, d, J=6.2Hz), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s). MS (ESI, m/z) 512 (M+H) ⁺ .	0.016

表 50

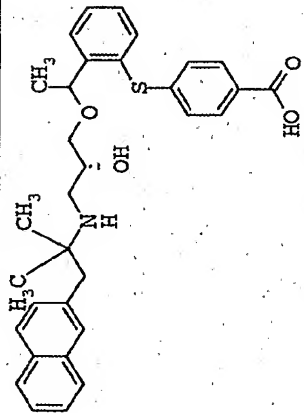
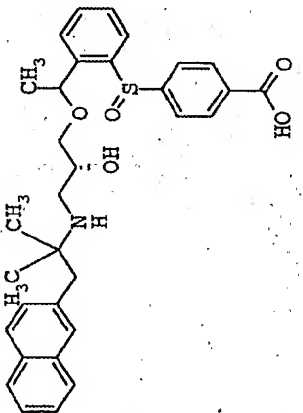
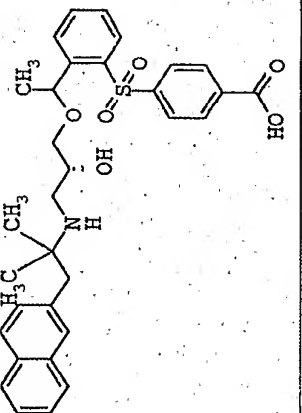
2-16		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.88-7.80 (5H, m), 7.71 (1H, s), 7.63-7.58 (1H, m), 7.53-7.43 (4H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz), 4.93 (1H, q, J=6.6Hz), 3.81 (1H, m), 3.26-3.14 (2H, m), 2.96-2.87 (3H, m), 2.77-2.68 (1H, m), 1.27 (3H, d, J=6.6Hz), 1.11 (6H, s). MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺ .	0.014
2-17		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 8.12-8.03 (2H, m), 7.89-7.65 (7H, m), 7.58-7.44 (5H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 5.21 (0.25H, q, J=6.5Hz), 5.10 (0.25H, q, J=6.5Hz), 4.98-4.93 (0.5H, m), 3.87 (1H, m), 3.25-2.68 (6H, m), 1.37 (1.5H, d, J=6.5Hz), 1.35 (1.5H, d, J=6.5Hz), 1.20-1.15 (6H, m). MS (ESI, m/z) 546 (M+H) ⁺ .	0.148
2-18		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 8.16-8.07 (3H, m), 7.90-7.76 (6H, m), 7.73-7.67 (2H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.50-7.44 (2H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 5.16 (0.5H, q, J=6.2Hz), 5.07 (0.5H, q, J=6.2Hz), 3.70 (1H, m), 3.09 (2H, d, J=7.4Hz), 2.97-2.82 (2H, m), 2.74-2.57 (2H, m), 1.26-1.18 (9H, m). MS (ESI, m/z) 562 (M+H) ⁺ .	0.236

表 52

2-20'	<p>Chemical structure of compound 2-20': A naphthalene ring system is attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a methyl group, a hydrogen atom, and a side chain. The side chain consists of a methylene group, a hydroxyl group, and a methoxy group. The methoxy group is further substituted with a benzyl group and a carboxylic acid group.</p>	¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.00-7.65 (5H, m), 7.60-7.30 (7H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.4, 7.4, Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 5.68 (0.5H, d, J=10Hz), 5.59 (0.5H, d, J=10Hz), 5.25-4.90 (2H, m), 4.25-3.95 (1H, m), 3.50-3.20 (2H, m), 3.15-2.95 (2H, m), 2.90-2.65 (1H, m), 1.35-1.00 (9H, m), MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.021
2-21	<p>Chemical structure of compound 2-21: A naphthalene ring system is attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a methyl group, a hydrogen atom, and a side chain. The side chain consists of a methylene group, a hydroxyl group, and a methoxy group. The methoxy group is further substituted with a benzyl group and a carboxylic acid group.</p>	¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.06 (1H, s), 7.88-7.81 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.54-7.34 (6H, m), 7.20 (1H, ddd, J=8.4, 7.4, 1.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 5.27 (1H, d, J=13Hz), 5.22 (1H, d, J=13Hz), 4.97 (1H, q, J=6.2Hz), 3.98 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J=10, 6.1Hz), 3.33 (1H, dd, J=10, 5.3Hz), 3.08 (2H, s), 3.00 (1H, dd, J=12, 3.5Hz), 2.78 (1H, dd, J=12, 7.6Hz), 1.34 (3H, d, J=6.2Hz), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.017

表 53

2-21'	<p>Chemical structure of compound 2-21': A naphthalene ring system is attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a methyl group (CH₃), a hydrogen atom (H), and a nitrogen atom (N). The nitrogen atom is part of a side chain that includes a hydroxyl group (OH) and a methoxy group (OCH₃). The methoxy group is further connected to a benzyl group (CH₂Ph) and a carboxylic acid group (COOH).</p>	¹ H-NMR (300MHz, δppm, DMSO-d ₆) 8.06 (1H, s), 7.89-7.81 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.54-7.34 (6H, m), 7.24-7.16 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, m), 5.33-5.21 (2H, m), 5.00 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.42-3.28 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.05 (1H, s), 2.98-2.71 (2H, m), 1.34 (1.5H, d, J=6.2Hz), 1.33 (1.5H, d, J=6.2Hz), 1.15 (6H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.026
2-22	<p>Chemical structure of compound 2-22: A naphthalene ring system is attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a methyl group (CH₃), a hydrogen atom (H), and a nitrogen atom (N). The nitrogen atom is part of a side chain that includes a hydroxyl group (OH) and a methoxy group (OCH₃). The methoxy group is further connected to a benzyl group (CH₂Ph) and a carboxylic acid group (COOH).</p>	¹ H-NMR (400MHz, δppm, DMSO-d ₆) 7.97 (2H, d, J=8.3Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48-7.43 (2H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, ddd, J=8.3, 7.4, 1.7Hz), 7.06 (1H, d, J=8.3Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 5.20 (2H, s), 4.91 (1H, q, J=6.3Hz), 3.84 (1H, m), 3.30 (2H, m), 2.94-2.90 (3H, m), 2.70 (1H, dd, J=12, 7.9Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.017

表 54

2-22'	<p>Chemical structure of compound 2-22': A 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with a 1-methyl-2-(2-hydroxy-2-methyl-3-(4-(benzyloxy)phenyl)ethoxy)ethyl group at position 1 and a 4-carboxybenzyloxy group at position 2.</p>	¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.98 (2H, d, J=8.3Hz), 7.87-7.78 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.3Hz), 7.49-7.35 (4H, m), 7.23 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.3Hz), 6.98 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 5.21 (2H, s), 4.91 (1H, q, J=6.3Hz), 3.82 (1H, m), 3.31 (2H, m), 2.91-2.86 (3H, m), 2.77-2.64 (1H, m), 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.08 (6H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺	0.023
2-23	<p>Chemical structure of compound 2-23: A 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with a 1-methyl-2-(2-hydroxy-2-methyl-3-(4-(benzyloxy)phenyl)ethoxy)ethyl group at position 1 and a 4-carboxybenzyloxy group at position 2. The naphthalene ring has a methyl group at position 5 and a fluorine atom at position 6.</p>	¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.03 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=7.7Hz), 7.51 (1H, d, J=7.7Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.7, 1.6Hz), 7.21-7.15 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.7Hz), 7.00-6.92 (3H, m), 5.27 (1H, d, J=13Hz), 5.22 (1H, d, J=13Hz), 4.96 (1H, q, J=6.4Hz), 3.93 (1H, m), 3.38 (1H, dd, J=10, 6.3Hz), 3.30 (1H, dd, J=10, 5.4Hz), 2.93-2.83 (3H, m), 2.69 (1H, dd, J=12, 7.3Hz), 2.18 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.4Hz), 1.10 (6H, s). MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺	0.027

表55

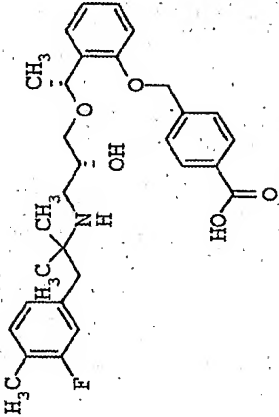
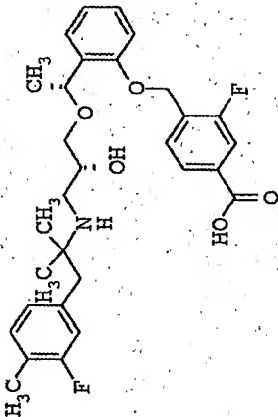
2-24		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.96 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 7.22 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz), 6.99-6.94 (2H, m), 6.90 (1H, dd, J=7.6, 1.4Hz), 5.20 (2H, s), 4.90 (1H, q, J=6.4Hz), 3.80 (1H, m), 3.31-3.24 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=12, 3.2Hz), 2.73 (2H, s), 2.63 (1H, dd, J=12, 8.1Hz), 2.17 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.4Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s). MS (ESI, m/z) 510 (M+H) ⁺ .	0.057
2-25		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆) 7.89 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.65 (1H, dd, J=11, 1.5Hz), 7.59 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 7.29-7.12 (3H, m), 7.03-6.91 (3H, m), 5.20 (2H, s), 4.86 (1H, q, J=6.2Hz), 3.90 (1H, m), 3.30-3.22 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J=12, 2.7Hz), 2.83 (2H, s), 2.72 (1H, dd, J=12, 8.8Hz), 2.18 (3H, s), 1.30 (3H, d, J=6.2Hz), 1.11 (6H, s). MS (ESI, m/z) 528 (M+H) ⁺ .	0.065

表 56

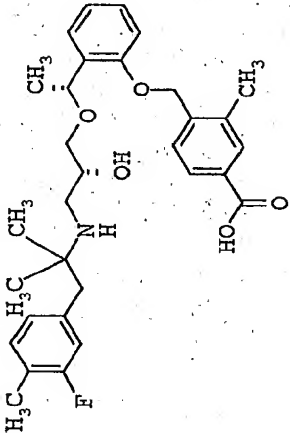
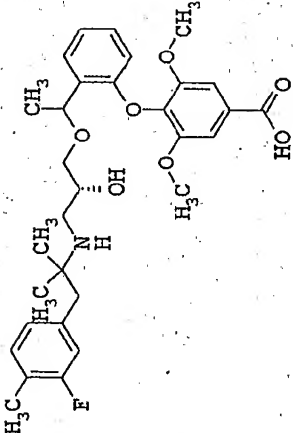
2-26		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.78-7.76(2H, m), 7.51(1H, d, J=7.4Hz), 7.36(1H, m), 7.26-7.22(1H, m), 7.16-7.11(2H, m), 7.00-6.88(3H, m), 5.16(1H, d, J=13Hz), 5.14(1H, d, J=13Hz), 4.83(1H, m), 3.76(1H, m), 3.26(2H, m), 2.83(1H, m), 2.70(2H, s), 2.60(1H, m), 2.37(3H, s), 2.17(3H, s), 1.30(3H, d, J=6.2Hz), 1.02(6H, s). MS (ESI, m/z) 524 (M+H) ⁺ .	0.024
2-27		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.40-7.30(1H, m), 7.29(2H, s), 7.12(1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.03(1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 6.97-6.88(3H, m), 6.31(1H, d, J=7.9Hz), 5.05-4.95(1H, m), 3.81-3.71(7H, m), 3.37-3.31(2H, m), 2.85-2.77(1H, m), 2.70-2.55(3H, m) 2.15(3H, s), 1.40(3H, d, J=6.3Hz), 1.01(3H, s), 1.00(3H, s). MS (ESI, m/z) 496 (M+H) ⁺ .	0.027

表 57

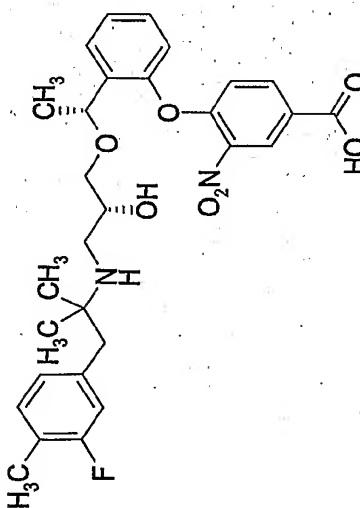
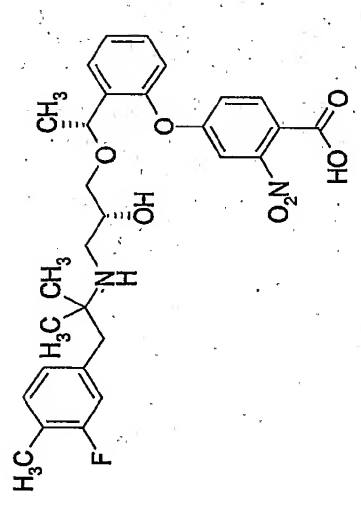
2-28		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.42 (1H, d, J=1.9Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.2, 2.0Hz), 7.36-7.27 (2H, m), 7.17 (1H, t, J=8.1Hz), 7.01-6.90 (4H, m), 4.73 (1H, q, J=6.3Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.26 (2H, d, J=5.5Hz), 2.90-2.63 (7H, m), 2.17 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=6.2Hz), 1.08 (3H, s), 1.08 (3H, s) MS (ESI, m/z) 541 (M+H) ⁺	0.003
2-29		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.70 (1H, d, J=1.9Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.6, 2.1Hz), 7.41-7.29 (2H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 7.08-6.94 (4H, m), 4.72 (1H, q, J=6.6Hz), 3.90-3.74 (1H, m), 3.27-3.23 (2H, m), 3.05-2.71 (7H, m), 2.20 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=6.2Hz), 1.12 (3H, s), 1.12 (3H, s) MS (ESI, m/z) 541 (M+H) ⁺	0.011

表 58

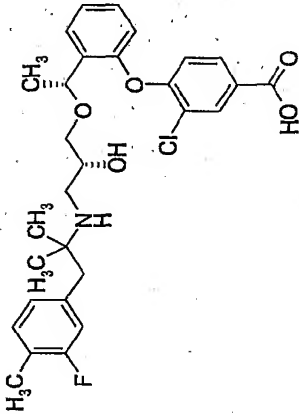
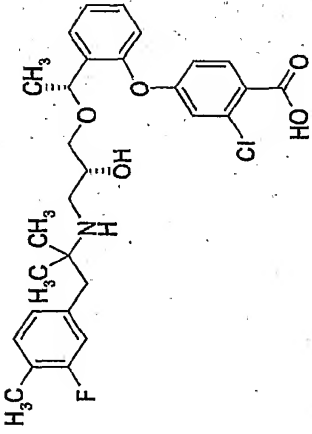
2-30		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.00 (1H, d, J=1.9Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 7.35-7.23 (2H, m), 7.16 (1H, t, J=7.9Hz), 6.98-6.85 (4H, m), 4.74 (1H, q, J=6.2Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.27 (2H, d, J=5.5Hz), 2.89-2.62 (7H, m), 2.18 (3H, s), 1.36 (3H, d, J=6.6Hz), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s) MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺	0.003
2-31		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.59 (1H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=5.5, 1.8Hz), 7.39-7.26 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.3Hz), 7.03 (1H, dd, 6.6, 1.5Hz), 6.98-6.88 (3H, m), 6.81 (1H, dd, J=8.5, 2.6Hz), 4.68 (1H, q, J=6.6Hz), 3.74-3.62 (1H, m), 3.28-3.16 (2H, m), 2.87-2.64 (7H, m), 2.19 (3H, s), 1.34 (3H, d, J=6.2Hz), 1.08 (3H, s), 1.08 (3H, s) MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺	0.016

表 59

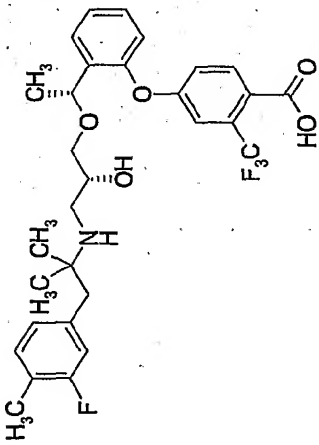
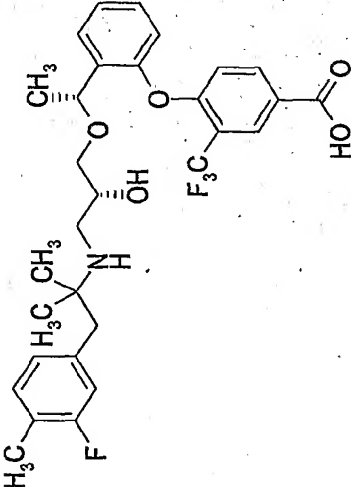
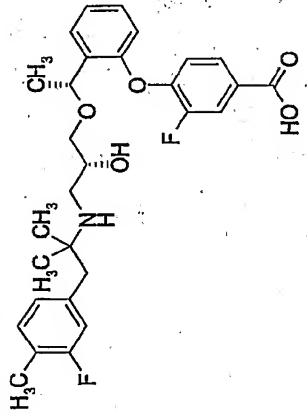
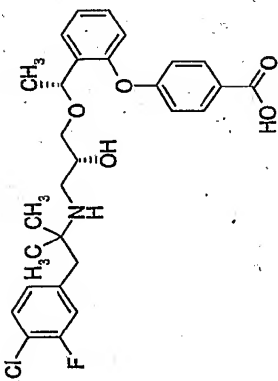
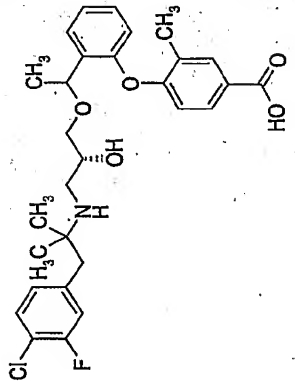
2-32		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.57 (2H, t, J=8.8Hz), 7.40-7.28 (2H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 7.09-7.02 (2H, m), 6.98-6.91 (2H, m), 4.71 (1H, q, J=6.4Hz), 3.81-3.71 (1H, m), 3.29-3.17 (2H, m), 2.96-2.67 (7H, m), 2.19 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz), 1.12 (3H, s), 1.12 (3H, s) MS (ESI, m/z) 564 (M+H) ⁺	0.014
2-33		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 8.22 (1H, d, J=2.2Hz), 8.09 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 7.41-7.30 (2H, m), 7.16 (1H, t, J=8.0Hz), 7.03-6.90 (3H, m), 6.83 (1H, d, J=8.4Hz), 4.65 (1H, q, J=6.2Hz), 3.84-3.71 (1H, m), 3.29-3.20 (2H, m), 2.91-2.63 (7H, m), 2.17 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s) MS (ESI, m/z) 564 (M+H) ⁺	0.002

表 60

2-34		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.79 (1H, d, J=1.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 7.34-7.22 (2H, m), 7.16 (1H, t, J=7.9Hz), 6.98-6.87 (4H, m), 4.80 (1H, q, J=6.6Hz), 3.81-3.71 (1H, m), 3.28 (2H, d, J=5.5Hz), 2.85-2.58 (7H, m), 2.18 (3H, s), 1.36 (3H, d, J=6.6Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s) MS (ESI, m/z) 514 (M+H) ⁺	0.006
2-35		¹ H-NMR (400MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.90 (2H, m), 7.60-7.20 (5H, m), 7.05-6.90 (4H, m), 4.66 (1H, q, J=6.4Hz), 3.70-3.60 (1H, m), 3.25-3.15 (2H, m), 2.80-2.70 (2H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 1.35-1.30 (3H, m), 1.05-0.95 (6H, m) MS (ESI, m/z) 516 (M+H) ⁺	0.011
2-36		¹ H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 7.88 (1H, s), 7.80-7.20 (6H, m), 7.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.87 (1H, d, J=6.6Hz), 6.67 (1H, d, J=9.0Hz), 4.68 (1H, q, J=6.6Hz), 3.70-3.60 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 2.70-2.50 (4H, m), 2.31 (3H, s), 1.40-1.20 (3H, m), 1.00-0.90 (6H, m) MS (ESI, m/z) 530 (M+H) ⁺	0.013

[試験例]

次に、本発明化合物の生物活性について試験した。

試験例 1

レポーター遺伝子を用いたカルシウム受容体に対する拮抗作用の評価

- 5 ラット副腎由来細胞株にルシフェラーゼ cDNA 及びヒトカルシウム受容体 cDNA を導入し形質転換した細胞を用い、培地 80 μ l (0.5% 透析ウマ血清及び 0.25% 透析ウシ胎児血清含有 F12 培地) 中で培養した。被験化合物群には被験化合物 0.1~10000 μ M を含むジメチルスルホキシド溶液を培地で 100 倍希釈したもの
- 10 を 1 ウェル当たり 10 μ l ずつ添加した (ジメチルスルホキシド終濃度 0.1%)。被験化合物群と同様にコントロール群およびブランク群にはジメチルスルホキシドを培地で 100 倍希釈したものを加えた。その後、ブランク群を除くすべてのウェルに 50 mM 塩化カルシウム含有培地を 1 ウェル当たり 10 μ l ずつ加えた (終濃度 5 mM)。ブランク群には培地のみを添加した。4 時間培養した後、ルシフェラーゼ基質を添加し、フォトルミノメーターでルシフェラーゼ活性を測定した。得られた
- 15 測定値より、阻害率 (%) を以下の式にて求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{\text{化合物群の測定値} - \text{ブランク群の測定値}}{\text{コントロール群の測定値} - \text{ブランク群の測定値}} \times 100$$

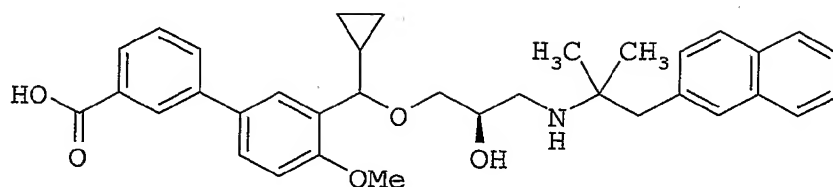
これより 50% 阻害率を示す濃度 (IC_{50}) を求めた。結果を前記表 1~60 に示した。

試験例 2

- 20 PTH 分泌促進作用

- 20 時間絶食させた 5~9 週齢雄性 SD ラット (日本チャールス・リバー) に被験化合物を溶媒 (0.5% メチルセルロース水溶液) を用いて 1 mg/5 ml/kg の用量で、経口投与した。コントロール群は溶媒のみを 5 ml/kg の用量で経口投与した。被験化合物を投与 15 分、30 分、60 分及び 120 分後に尾静脈より採血し、
- 25 血清を採取した。血清中の PTH 濃度をラット PTH ELISA キット (アマシャム バイオサイエンス) で測定した。結果を表 61 に示した。

また、比較例として下記化合物



でも、用量 $30 \text{ mg} / 5 \text{ ml} / \text{kg}$ で同様の試験を行ったが、PTH分泌促進作用は見られなかった。

表 61

被験化合物	血清中PTH濃度 (pg/ml)			
	15分後	30分後	60分後	120分後
	コントロール群			
	被験化合物投与群			
1-1	13.2 ± 2.6	18.0 ± 1.5	14.6 ± 3.6	15.9 ± 2.7
	43.9 ± 2.0	25.0 ± 3.2	17.9 ± 2.0	14.8 ± 1.6
1-2	8.8 ± 1.3	12.5 ± 0.6	13.4 ± 2.7	13.0 ± 1.8
	28.5 ± 5.3	27.1 ± 2.3	10.5 ± 1.3	12.4 ± 1.6
1-3	8.8 ± 1.3	12.5 ± 0.6	13.4 ± 2.7	13.0 ± 1.8
	23.8 ± 1.6	25.1 ± 3.9	9.5 ± 0.5	11.6 ± 0.9
1-6	11.9 ± 2.4	15.9 ± 1.0	8.7 ± 1.2	9.4 ± 2.1
	28.9 ± 6.9	19.2 ± 3.1	10.0 ± 1.7	8.3 ± 0.6
1-30	14.9 ± 1.3	14.5 ± 2.7	12.9 ± 2.1	11.1 ± 2.2
	26.1 ± 2.3	24.2 ± 3.3	18.2 ± 1.3	13.8 ± 0.6

5

試験例 3

PTH分泌促進作用

20時間絶食させた5～9週齢雄性SDラット（日本チャールス・リバー）に被験化合物を溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を用いて $1 \text{ mg} / 5 \text{ ml} / \text{kg}$ の用量で、経口投与した。コントロール群は溶媒のみを $5 \text{ ml} / \text{kg}$ の用量で経口投与した。被験化合物を投与15分及び30分後に尾静脈より採血し、血清を採取した。血清中のPTH濃度をラットPTH ELISAキット（アマシャム バイオサイエンス）で測定した。結果を表62に示した。

15

表 62

被験化合物	血清中PTH濃度 (pg/ml)	
	15分後	30分後
	コントロール群	
	被験化合物投与群	
2-1	13.7±2.3	17.6±3.1
	25.1±2.3	19.1±0.9

試験例 4

代謝酵素CYP2D6阻害活性

- 5 代謝酵素CYP2D6の阻害測定キット (BD バイオサイエンス) を用い、キットの手順書に従い被験化合物の阻害活性を測定した。被験化合物無添加時の酵素活性を100%として、50%阻害率を示す濃度 (IC_{50}) を求めた。結果を表63及び表64に示した。表中、「>10」は10 μ M超を示す。

表 63

被験化合物	IC_{50} (μ M)
1-57	>10
1-59	>10
1-26	>10
1-27	>10
1-32	10.0
1-33	>10
1-34	>10
1-35	>10
1-73	>10
1-39	>10
1-48	>10
1-80	>10

10

表 64

被験化合物	IC_{50} (μ M)
2-5	>10
2-20'	>10

試験例 5

- 15 被験化合物とエストロゲンの併用投与における骨吸収及びPTH分泌に及ぼす影響

両側卵巣摘出術を施した13週齢ラットを、コントロール群 (A群)、エストロゲン単独投与群 (B群)、被験化合物単独投与群 (C群)、被験化合物及びエストロゲン併用投与群 (D群) の4群に分けた。また、偽手術群についても、1群設定した (E群)。

エストロゲンを投与する群 (B群及びD群) については、エストラジオールを5%ベンジルアルコール・コーン油に溶解させ、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で皮下投与した。エストロゲンを投与しない群 (A群及びC群) については、5%ベンジルアルコール・コーン油を皮下投与した。被験化合物を投与する群 (C群及びD群) については、実施例1-1の化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させ、 $3 \text{mg}/\text{kg}$ の用量で経口投与した。被験化合物を投与しない群 (A群及びB群) については0.5%メチルセルロース溶液を経口投与した。

投与開始13日後、各群について尾静脈からの採血を実施し、血清を採取した。血中の骨吸収マーカーであるICTPの測定を市販ELISAキット (「RatLaps ELISA キット」、Nordic Bioscience Diagnostics) で実施した。

さらに、投与開始16日後に血中PTHの測定のために経時採血を実施した。各群について経口投与直前及び0.25、0.5、1、2、4時間後に尾静脈より採血し、血清を採取した。血清PTH測定には市販ELISAキット (「rat intact PTH ELISA キット」、Immutopics) を使用した。

血中ICTP測定結果を表65に、血中PTH測定結果を表66に示した。

表 65

	血中ICTP濃度 (ng/ml)
A群	29.21±5.14
B群	20.93±3.18
C群	26.10±3.45
D群	21.77±3.34
E群	18.84±2.356

Mean ± S.D., n=5

表66

	PTH (1-84) 濃度 (pg/ml)					
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr
A群	29.45±8.67	26.74±6.49	48.15±10.13	33.93±7.09	37.29±14.84	55.83±18.16
B群	36.83±14.45	53.65±56.31	56.55±21.71	35.70±21.30	41.94±20.85	46.84±14.62
C群	31.19±16.28	371.21±77.74	370.78±98.28	177.39±96.06	117.51±123.12	56.50±12.29
D群	27.12±4.58	407.35±134.53	418.87±154.78	279.76±117.98	115.50±74.98	58.84±16.75

Mean ±S.D., n=5

カルシウム受容体の作用を阻害することによってPTHの血中濃度を高めて、骨粗鬆症を治療しようとする場合、それに用いる化合物は少なくとも下記のような特性を有していなければならないと考えられる。

- ①それら化合物がカルシウム受容体に対して十分な拮抗作用を有すること。即ち、
- 5 それら化合物の IC_{50} 値が十分に低い値であること。ちなみに、国際公開WO 99/51241号明細書には、「一般的に、カルシウム受容体の阻害剤のアッセイにおいて低い IC_{50} 値を有する化合物はより優れた化合物である。50 μM 以上の IC_{50} 値を有する化合物は不活性であると考えられる。好ましい化合物は10 μM 以下の IC_{50} 値を有し、より好ましい化合物は1 μM の IC_{50} 値を有し、もっとも好ましい化合物は
- 10 0.1 μM 以下の IC_{50} 値を有する。」と記載されている。

②それら化合物を投与することによって、血中PTH濃度が十分に向上すること。

③それら化合物を投与した時の経時的な血中濃度が非持続的であること。望ましくは化合物の投与3、4時間後には投与前のPTH濃度に復帰すること。

また、以下の2点の特性を有していることが好ましい。

- 15 (1) それら化合物を投与することによって、エストロゲン等の骨吸収抑制薬の作用を阻害しないこと。

(2) それら化合物のPTH分泌促進作用は、エストロゲン等の骨吸収抑制薬によって阻害されないこと。

- 上記試験結果からすると、本発明化合物は上記の特性を有していることは明らかで
- 20 ある。

①について；表1～表60に示した通り、本願発明化合物の IC_{50} 値はいずれも1 μM 以下であって、カルシウム受容体に対して十分な拮抗作用を有する。本願発明化合物は IC_{50} 値の観点からしても、いずれも好ましい化合物といえるだろう。

- ②について；表61及び表62に示した通り、15分後の血清中PTH濃度が $n=$
- 25 0の化合物についてはコントロールに比べて1.8～3.3倍、 $n=1$ の化合物については1.8倍あり、本願発明化合物はいずれも優れたPTH分泌促進作用を有することが確認された。

③について；表62に示した通り、本願発明化合物のPTH分泌は、投与15分後にピークに達し、その後急激に減少しておよそ1～2時間後には投与前の血清中PT

H濃度に復帰する。本願発明化合物はこの観点からも優れていることが明らかである。一方、文献に示されるNPS-2143について、我々も追試を行ったところ、NPS-2143のPTH分泌促進作用はやはり持続的であることが確認された。

(1)について；表65に示すように、偽手術群とコントロール群を比較したところ、
5 卵巣摘出によりICTPの上昇が認められ、骨吸収が亢進していることが確認できた。エストロゲン単独投与によりこの上昇は抑制され、また実施例1-1の併用投与によってもエストロゲンの抑制能に変化は認められなかった。

(2)について；表66に示すように、投与前の血中PTHの値に、各群の間での差は認められなかった。経時変化について検討したところ、エストロゲン単独投与による血中PTHの上昇は認められなかったが、実施例1-1単独群及び、実施例1-1
10 とエストロゲン併用投与群で、ともに一過性の上昇が認められた。

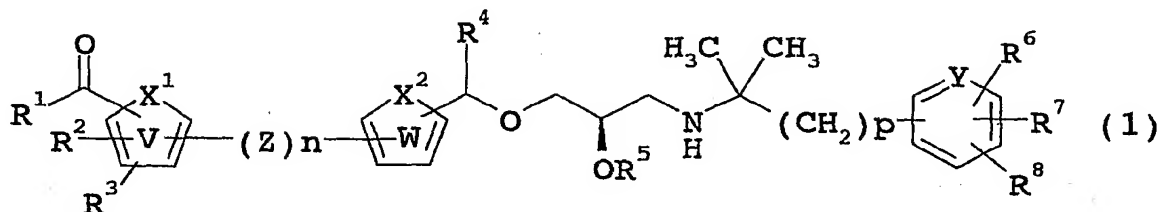
産業上の利用可能性

本発明に係る一般式(1)で示される化合物は、上記試験例1からも明らかな通り、
15 優れたカルシウム受容体拮抗作用を有する。従って、カルシウムホメオスタシスの異常を伴う疾患、即ち骨粗鬆症、上皮小体機能低下症、骨肉腫、歯周病、骨折、変形性関節症、慢性関節リウマチ、パジェット病、液性高カルシウム血症、常染色体優性低カルシウム血症、パーキンソン病、痴呆等の治療薬としての有用性が期待される。また、試験例2及び3からも明らかな通り、本願発明化合物は一過性のPTH分泌促進
20 作用を有し、試験例4からも明らかな通り、代謝酵素CYP2D6阻害作用が弱い。従って、骨粗鬆症治療薬として特に有用である。さらに、試験例5から明らかなように、本発明化合物はエストロゲン等の骨吸収抑制薬の作用を阻害せず、また本発明化合物のPTH分泌促進作用はエストロゲン等の骨吸収抑制薬によって阻害されない。従って、本発明化合物とエストロゲン等の骨吸収抑制薬とを組み合わせることで
25 は、骨粗鬆症に極めて有効であると考えられる。

本出願は、日本で出願された特願2003-119131を基礎としており、その内容は本明細書に包含されるものである。

請求の範囲

1. 下記式(1)で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体:



n は、0または1を示し、

p は、1乃至3の整数を示し、

R^1 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基または R^A を示し、

ここで、 R^A は、 $R^C-OC(=O)-O-C_{1-4}$ アルキレン- O -または $OH-NH-$ を示し、

ここで、 R^C は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基を示し、

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-7} アシルアミノ- C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アラルキル基、フェニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、モルホリノ基、ピペリジノ基またはピロリジノ基を示すか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X^1 は、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Z は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{m2}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{m3}-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_{m3}-$ 、 C_{1-4} アルキレン基、 $-SO_2-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ または C_{2-4} アルケニレン基を示し、

ここで、 $m1$ 、 $m2$ および $m3$ は、それぞれ0乃至2の整数を示し、

X^2 は、 $-C=C-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を示し、

R^5 は、水素原子または R^B を示し、

ここで、 R^B は、カルボキシル基で置換されてもよい C_{1-7} アシル基を示し、

Y は、炭素原子または窒素原子を示し、かつ

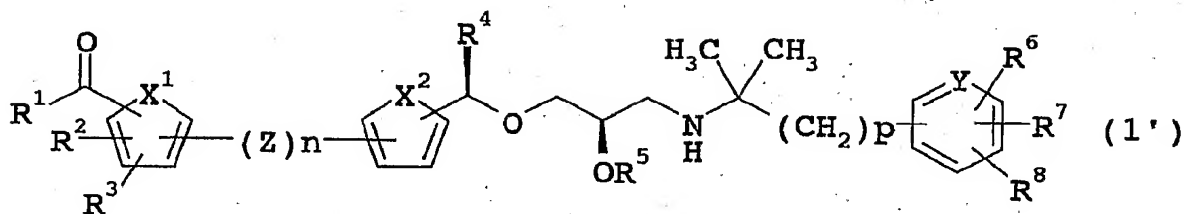
- 5 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、フェニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基またはヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基を示すか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{k1}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{k2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{k3}-$ を形成する、
- 10

ここで、 $k1$ は1乃至4の整数を示し、 $k2$ は2～5の整数を示し、 $k3$ は3～6の整数を示し、

但し、 R^2 および R^3 が共に水素原子であり、かつ n が1である時、 Z は $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}$

- 15 $\text{H}_3)-$ (式中、硫黄原子は環 V に結合し、かつ窒素原子は環 W に結合する) 以外の基である。

2. 下記式 (1')



- 20 (式中、各記号は請求項1と同義である。)

で表される立体配置を有する、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

3. n が1である、請求項1または2記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。
- 25

4. n が、1であり、

p が、1であり、

R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であり、

- 5 R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-7} アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基またはニトロ基であるか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

- 10 X^1 が、 $-C=C-$ または $-C=N-$ であり、

X^2 が、 $-C=C-$ であり、

Z が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{m2}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m2}-$ 、 $-(CH_2)_{m3}-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_{m3}-$ 、 C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基であり、

- 15 ここで、 $m1$ 、 $m2$ および $m3$ が、それぞれ0乃至2の整数であり、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、

R^5 が水素原子であり、

Y が、炭素原子または窒素原子であり、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する、

- 20

請求項3記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

5. n が、1であり、

- 25 p が、1であり、

R^1 が、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基であり、

X^1 が、 $-C=C-$ であり、

Zが、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_{m1}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m1}-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、メチレンまたはビニレンであり、
ここで、 $m1$ が、0または1であり、

X^2 が、 $-C=C-$ であり、

5 R^4 が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

R^5 が水素原子であり、

Yが、炭素原子または窒素原子であり、かつ

R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基であるか、あるいは隣接する R^6 と R^7 が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する、

10 請求項4記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

6. 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3-メトキシ安息香酸、

20 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸メチル、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

25 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(キノリン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ

エノキシ] 安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ] 安息香酸、

5 3-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ] 安息香酸、

4-[2-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ビニル] 安息香酸、

3-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルチオ] 安息香酸、

4-[2-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ビニル] 安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3, 5-ジメチル安息香酸、

20 4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-3, 5-ジメチル安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ベンジル] 安息香酸、

3-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ベンジル] 安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル

プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルチオ]
安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルスルフ
5 イニル]安息香酸、

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルスルホ
ニル]安息香酸、

4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
10 プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニルアミノ]
メチル]安息香酸、

2-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル]安息香酸、

15 3-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
チル]安息香酸、

4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチル
プロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]メ
20 チル]安息香酸、

3-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)
-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ
ェノキシ]メチル]安息香酸、

4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)
25 -2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フ
ェノキシ]メチル]安息香酸、

3-フルオロ-4-[[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メ
チルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキ
シ]エチル]フェノキシ]メチル]安息香酸、

4- [[2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] メチル] - 3-メチル安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
5 - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 3, 5-ジメトキシ安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 3-ニトロ安息香酸、

10 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 2-ニトロ安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
15 エノキシ] - 3-クロロ安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 2-クロロ安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
20 - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 2-トリフルオロメチル安息香酸、

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 3-トリフルオロメチル安息香酸、

25 4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ
エノキシ] - 3-フルオロ安息香酸

4- [2- [1- [(2R) - 3- [[1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フ

エノキシ] 安息香酸、および

4-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェノキシ]-5-メチル安息香酸

- 5 からなる群より選ばれる化合物である、請求項3記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

7. nが0である、請求項1または2記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

10

8. nが、0であり、

pが、1であり、

R¹が、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、

- 15 R²及びR³が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₇アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基またはニトロ基を示すか、あるいはR²とR³が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X¹が、-C=C-または-C=N-であり、

- 20 X²が、-C=C-であり、

R⁴が、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₆シクロアルキル基であり、

R⁵が水素原子であり、

Yが、炭素原子または窒素原子であり、かつ、

- 25 R⁶、R⁷及びR⁸が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であるか、あるいは隣接するR⁶とR⁷が一緒になって-CH=CH-CH=CH-を形成する、

請求項7記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

9. nが、0であり、

p が、1 であり、

R¹ が、水酸基または C₁₋₆ アルコキシ基であり、

R² 及び R³ が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₇ アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、

- 5 C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基、ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、フェニル基、ベンジル基、ジ(C₁₋₆ アルキル) アミノ基またはニトロ基であるか、あるいは R² と R³ が一緒になってエチレンオキシ基を形成し、

X¹ が、-C=C- または -C=N- であり、

X² が、-C=C- であり、

- 10 R⁴ が、メチル基またはシクロプロピル基であり、

R⁵ が水素原子であり、

Y が、炭素原子であり、かつ、

R⁶、R⁷ 及び R⁸ が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基または C₁₋₆ アルコキシ基であるか、あるいは隣接する R⁶ と R⁷ が一緒になって

- 15 -CH=CH-CH=CH- を形成する、

請求項 8 記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

10. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] -

- 20 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

- 25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチル-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-5-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3, 5-ジカルボン酸メチル、

20 2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-

メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-5-カルボン酸、

5 2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロ

パン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-2-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3- (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3- (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3- (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]-3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2-クロロ-6-[2-[1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]フェニル]ピリジン-3-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2, 3-ジメチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸、

10 2-クロロ-6-[2-[1-[(2R)-3-[[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニル] ピリジン-3-カルボン酸、

3, 5-ジメチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - m-テルフェニル-4'-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2, 3-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3, 5-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 4-(ヒドロキシメチル) - 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-3-カルボン酸、

3-イソブチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビ

フェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソブチルビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 4-(ヒドロキシメチル) ビフェニル-3-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(2-メチル-1-プロペニル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-(1-メチルプロピル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2

ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

4-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-3-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

6-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-3-カルボン酸、

3-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3-クロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2-フルオロ-2' - [1- [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]メチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3- [[1- (ナフタレン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]メチル]ー3-フルオロビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 2 -
フルオロビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
5 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 2 -
メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 -メチル
プロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 2 -フルオロ
ビフェニル-4-カルボン酸、

10 3-クロロ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -メチルプロ
パン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-ニトロビフェ
15 ニル-4-カルボン酸、

3-アミノ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-イル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェ
ニル-4-カルボン酸、

3 - (アセチルアミノ) - 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2
20 -イル) - 2 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] ビフェニル-4-カルボン酸、

3-クロロ-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフ
ェニル) - 2 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エ
チル] ビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-メトキシ-4-メチルフェニル) - 2 -
-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 -
メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2, 3-ジヒドロ-5 - [2 - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (ナフタレン-2-
イル) - 2 -メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチ

ル] フェニル] ベンゾフラン-7-カルボン酸、

2, 6-ジメチル-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

5 2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-2, 6-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-(ジメチルアミノ)-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2, 3-ジヒドロ-5-[2-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] フェニル] ベンゾフラン-7-カルボン酸、

3-ベンジル-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

20 2'-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2

ーメチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

4-メチル-2'-[1-[(2R)-3-[1-(ナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ビフェ

5 ニル-3-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー4-メチルビフェニル-3-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル
10 プロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 2'-[1-[(2R)-3-[1-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-
20 メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(5-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-
25 -メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[1-(3,5-ジトリフルオロメチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ]ー2-ヒドロキシプロポキシ]エチル]ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-メチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチル
5 ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
15 t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
t-ブチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
20 -メトキシビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
モルホリノビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-
(トリフルオロメトキシ) ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-トリフルオロメチル-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル]アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチ

ル] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸、

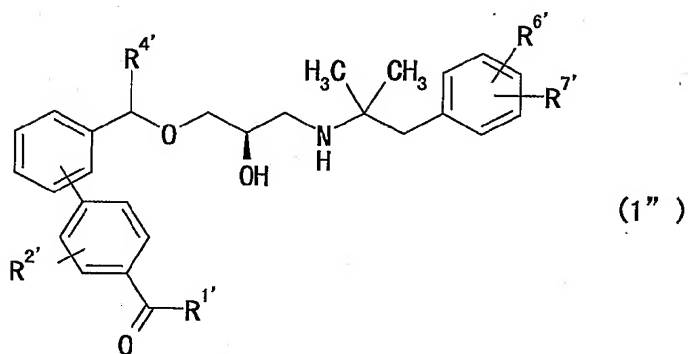
2' - [1 - [(2R) - 3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ビフェニル - 4 - カルボン酸、および

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル]アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 - カルボキシルビフェニル - 4 - カルボン酸

からなる群より選ばれる、請求項 7 記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

10

11. 下記式 (1'') で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体：



R^{1'} は、水酸基または C₁₋₆ アルコキシ基を示し、

15 R^{2'} は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₇ アシルアミノ基、ハロ C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロ C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル基、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ基またはニトロ基を示し、

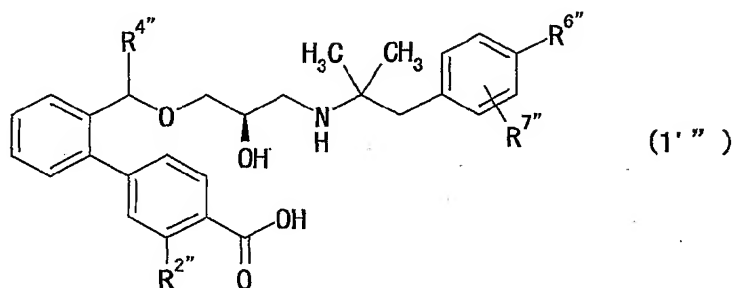
R^{4'} は、C₁₋₆ アルキル基または C₃₋₆ シクロアルキル基を示し、

20 R^{6'} は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基またはハロ C₁₋₆ アルキル基を示すか、あるいは R^{7'} が隣接する場合には R^{6'} と R^{7'} が一緒になって -CH=CH-CH=CH- を形成する、

R^{7'} は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基またはハロ C

$_{1-6}$ アルキル基を示す。

1 2. 下記式 (1'") で示される化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体：



$R^{2''}$ は、 C_{1-6} アルキル基を示し、

$R^{4''}$ は、メチル基またはシクロプロピル基を示し、

$R^{6''}$ は、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

$R^{7''}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはハロ C

10 $_{1-6}$ アルキル基を示す。

1 3. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

20 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-

メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチル-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-5-カルボン酸、

15 2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [(シクロプロピル) [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] メチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

20 3-メチル-2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] ビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-メトキシフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-エチルフェニル) - 2-メチルプロパ

ン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

3-エチル-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]

5 エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-プロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-イソブチルビフェニル-4-カルボン酸、

15 3-エチル-2'-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]ビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-

20 -イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-(1-メチルプロピル) ビフェニル-4-カルボン酸、

2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

25 2'-[1-[(2R)-3-[[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イル] アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ] エチル]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル
5 プロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 - メチル
ビフェニル - 4 - カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェ
ニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチ
ル] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸、

10 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 -
メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3
- t - ブチルビフェニル - 4 - カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2
- メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3
15 - t - ブチルビフェニル - 4 - カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2
- メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3
- t - ブチルビフェニル - 4 - カルボン酸、および

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3 - トリフルオロメチル - 4 - メチルフェ
20 ニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチ
ル] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸

からなる群より選ばれる、請求項 11 又は 12 記載の化合物、その薬学的に許容され
る塩またはその光学活性体。

25 14. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)
- 2 - メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] -
3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2
- メチルプロパン - 2 - イル] アミノ] - 2 - ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3 -

メチルビフェニル-4-カルボン酸、

2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、および

5 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

からなる群より選ばれる、請求項13記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

10

15. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

15

16. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

20

17. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

25

18. 2' - [1 - [(2R) - 3 - [[1 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン-2-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシプロポキシ] エチル] - 3-メチルビフェニル-4-カルボン酸、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体。

19. 薬学的に許容される担体と、有効成分として請求項1乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなる医薬組成物。

5

20. 有効成分が請求項3乃至6のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項19記載の医薬組成物。

21. 有効成分が請求項7乃至10のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項19記載の医薬組成物。

10

22. 有効成分が請求項11乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項19記載の医薬組成物。

23. 薬学的に許容される担体と、有効成分として請求項1乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなる骨粗鬆症治療薬。

15

24. 有効成分が請求項3乃至6のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項23記載の骨粗鬆症治療薬。

20

25. 有効成分が請求項7乃至10のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項23記載の骨粗鬆症治療薬。

26. 有効成分が請求項11乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項23記載の骨粗鬆症治療薬。

25

27. 他の骨粗鬆症治療薬との併用のための請求項23乃至26のいずれかに記載の骨粗鬆症治療薬。

28. 他の骨粗鬆症治療薬がカルシウム剤、ビタミンD製剤、ビタミンK製剤、女性ホルモン製剤、エストロゲンアンタゴニスト製剤、蛋白同化ステロイド製剤、副甲状腺ホルモン製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネート製剤およびイプリフラボン製

5 剤からなる群より選ばれる、請求項27記載の骨粗鬆症治療薬。

29. 骨粗鬆症患者に有効量の請求項1乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を投与することを特徴とする骨粗鬆症の治療方法。

10

30. 薬学的に許容される担体と、有効成分として請求項1乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなるカルシウム受容体拮抗薬。

15 31. 有効成分が請求項3乃至6のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項30記載のカルシウム受容体拮抗薬。

32. 有効成分が請求項7乃至10のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項30記載のカルシウム受容体拮抗薬。

20

33. 有効成分が請求項11乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項30記載のカルシウム受容体拮抗薬。

25 34. カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素P450の阻害作用の IC_{50} 値の10倍以上であるカルシウム受容体拮抗薬。

35. カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が、代謝酵素P450の阻害作用の IC_{50} 値の100倍以上である請求項34記載のカルシウム受容体拮抗薬。

36. 代謝酵素P450がCYP2D6である請求項34記載のカルシウム受容体拮抗薬。

37. 代謝酵素P450がCYP2D6である請求項35記載のカルシウム受容体拮抗薬。

38. カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が $0.1 \mu M$ 以下であり、かつ代謝酵素CYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値が $1 \mu M$ 以上であるカルシウム受容体拮抗薬。

39. カルシウム受容体拮抗作用の IC_{50} 値が $0.1 \mu M$ 以下であり、かつ代謝酵素CYP2D6の阻害作用の IC_{50} 値が $10 \mu M$ 以上である、請求項38記載のカルシウム受容体拮抗薬。

40. カルシウム受容体拮抗薬が請求項30乃至33のいずれかに記載のカルシウム受容体拮抗薬である、請求項34乃至37のいずれかに記載のカルシウム受容体拮抗薬。

41. 薬学的に許容される担体と、有効成分として請求項1乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体を含んでなるPTH分泌促進剤。

42. 有効成分が請求項3乃至6のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項41記載のPTH分泌促進剤。

43. 有効成分が請求項7乃至10のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項41記載のPTH分泌促進剤。

44. 有効成分が請求項11乃至18のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはその光学活性体である、請求項41記載のPTH分泌促進剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C217/28, 229/64, 233/54, 317/44, 323/62, 229/60, C07D215/12, 213/80, 307/79, A61K31/47, 31/343, 31/195, 31/216, A61P19/10, 19/08, 19/02, 29/00, 3/14, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C217/28, 229/64, 233/54, 317/44, 323/62, 229/60, C07D215/12, 213/80, 307/79, A61K31/47, 31/343, 31/195, 31/216, A61P19/10, 19/08, 19/02, 29/00, 3/14, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/14259 A1 (Japan Tobacco Inc.), 21 February, 2002 (21.02.02), & JP 2003-12616 A & EP 1308436 A1 & US 2004/0006130 A1	1-2, 7-9, 19, 21, 23, 25, 27-28, 30, 32, 41, 43
A	Example 86	3-6, 10-18, 20, 22, 24, 26, 31, 33-40, 42, 44
A	JP 2001-501584 A (NPS Pharmaceuticals, Inc.), 06 February, 2001 (06.02.01), & WO 97/37967 A1 & EP 901459 A1 & US 2002/0099220 A1	1-28, 30-44

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May, 2004 (25.05.04)

Date of mailing of the international search report

15 June, 2004 (15.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005886

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C217/28, 229/64, 233/54, 317/44, 323/62, 229/60, C07D215/12, 213/80, 307/79, A61K31/47, 31/343, 31/195, 31/216, A61P19/10, 19/08, 19/02, 29/00, 3/14, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C217/28, 229/64, 233/54, 317/44, 323/62, 229/60, C07D215/12, 213/80, 307/79, A61K31/47, 31/343, 31/195, 31/216, A61P19/10, 19/08, 19/02, 29/00, 3/14, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/14259 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2002. 02. 21 & JP 2003-12616 A & EP 1308436 A1 & US 2004/0006130 A1 実施例 8 6	1-2, 7-9, 19 , 21, 23, 25 , 27-28, 30, 32 , 41, 43
A		3-6, 10-18, 20 , 22, 24, 26, 31 , 33-40, 42, 44
A	JP 2001-501584 A (エヌビ・エス・ファーマシユティカルズ・インコーポレイテッド) 2001. 02. 06 & WO 97/37967 A1 & EP 901459 A1 & US 2002/0099220 A1	1-28, 30-44

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 05. 2004

国際調査報告の発送日

15. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。